Aus dem Robert-Koch-Institut
Berlin

DISSERTATION

Therapie der unkomplizierten Malaria tropica mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin bei Kindern in Tamale, Ghana

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Andreas Knobloch
aus Delmenhorst

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. K. Stark

2. Prof. Dr. G. D. Burchard

3. Prof. Dr. H. D. Nothdurft

Datum der Promotion: 02.08.2005

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 7

1.1. Malaria 8

1.2. Entwicklungszyklus von Plasmodien 8

1.3. Klinik der Malaria tropica 9

1.4. Semi-Immunität 10

1.5. Therapie der unkomplizierten Malaria tropica 11

1.6. Chloroquin 12

1.7. Sulfadoxin-Pyrimethamin 13

1.8. Resistenz 14

1.9. Chloroquinresistenz 16

1.10. Sulfadoxin-Pyrimethamin-Resistenz 17

1.11. Therapiestudie mit Chloroquin 17

1.11.1. Ergebnisse der Therapiestudie mit Chloroquin 18

1.12. Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin 18

1.13. Zielsetzung dieser Arbeit 19

2. PROBANDEN, MATERIAL UND METHODEN 21

2.1. Studienort 21

2.2. Probanden 23

2.3. Das Studiengebiet 24

2.4. Das Studienteam 24

2.5. Anamnese und klinische Untersuchung 25

2.6. Bestimmung der Parasitämien und des Hämoglobin-Gehalts 25

2.7. Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin 26

2.7.1. Einschlusskriterien 26

2.7.2. Therapie und Verlaufskontrolle 27

2.7.3. Einteilung des klinischen und parasitologischen Therapieerfolgs 28

2.8. Statistische Berechnungen 30

3. ERGEBNISSE 31

3.1. Charakteristika der Studienpopulation 31

3.2. Anzahl der Besuche und Verteilung über den Beobachtungszeitraum 32

3.3. Parasitologische und klinische Parameter im Zeitraum von November 2000 bis November 2001 34

3.3.1. Parasitämie 34

3.3.2. Axilläre Temperatur 35

3.3.3. Hämoglobin-Konzentration 35

3.4. Symptomatische Infektionen mit *Plasmodium falciparum* im Zeitraum von 36

November 2000 bis November 2001 36

3.4.1. Einfluss von Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Rekrutierung auf Anzahl der Episoden mit klinischer Malaria 38

3.5. Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin 39

3.5.1. Verlaufskontrolle 39

3.5.2. Therapieausgang 40

3.6. Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg der Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin 42

3.6.1. Einfluss von klinischen und parasitologischen Parametern an Tag 0 auf den Therapieerfolg 42

3.6.2. Einfluss der Saisonalität auf Therapieerfolg 43

3.6.3. Einfluss von Erst- und Mehrfachtherapie auf Therapieerfolg 44

3.7. Hämatologische Erholung 45

3.7.1. Hämatologische Erholung an Tag 7 nach Therapiebeginn 45

3.7.2. Hämatologische Erholung an Tag 28 nach Therapiebeginn 46

3.8. Vergleich des Therapieerfolges von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin mit Chloroquin 48

4. DISKUSSION 49

4.1. Häufigkeit und Schwere der Malariaepisoden im Beobachtungszeitraum 49

4.2. Parasitologischer und klinischer Therapieausgang 49

4.3. Hämoglobin-Erholung 51

4.4. Beschränkungen der Studie 52

4.5. Änderung der Medikamentenpolitik 55

4.6. Resistenz gegenüber Chloroquin bzw. Sulfadoxin-Pyrimethamin 56

4.7. Kombinationstherapie 58

4.8. Artemisinin enthaltende Kombinationen 59

4.9. Einschränkungen der Artemisinin enthaltenden Kombinationen 60

4.10. Lösungsansätze 61

5 ZUSAMMENFASSUNG 63

LITERATURVERZEICHNIS 65

ANHANG 82

Abkürzungen 82

Bezugsquellen 83

Erklärung **84**

1. Einleitung

Trotz beträchtlicher Anstrengungen, die Krankheit auszurotten oder zu kontrollieren, bleibt die Malaria die häufigste und gefährlichste parasitäre Erkrankung in den Tropen (WHO, 1997). Jährlich erkranken rund 300 bis 500 Millionen Menschen an der Malaria und zwischen 0,7 bis 2,7 Millionen Todesfälle pro Jahr werden ihr angelastet (WHO, 1997; WHO, 2002). Afrika trägt die größte Bürde der Malariamorbidität und -mortalität; über 75% aller Todesfälle weltweit betreffen afrikanische Kinder unter 5 Jahren (WHO, 2002). Die Entwicklung von Resistenz gegenüber Malariamedikamenten stellt eine der größten Bedrohungen der Malariakontrolle dar. In Afrika ist eine rasche Abnahme der Wirksamkeit der herkömmlichen und erschwinglichen Malariamedikamente zu verzeichnen. Die steigende Chloroquinresistenz ist für einen deutlichen Anstieg der Kindersterblichkeit verantwortlich (Trape *et al.,* 2001). Indes wäre ein flächendeckender Einsatz von neueren, hochwirksamen Medikamenten in Afrika wohl nicht zu finanzieren (Foster, 1991). Kombinationstherapien sind ein Erfolg versprechendes Prinzip zur Verlängerung der möglichen Anwendungsdauer der Malariamedikamente und zur Verzögerung der Resistenzentwicklung. Mehrere Studien belegen, dass die Kombination von Chloroquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin in Afrika bei niedriggradiger Chloroquin-Resistenz die therapeutische Wirksamkeit erhöht und damit auch die Resistenzentwicklung gegenüber beiden Medikamenten verzögern kann (McIntosh, 2001).

1.1. Malaria

Seit der Antike ist die Malaria als Erkrankung des Menschen bekannt. Bis zum 19. Jahrhundert kam die Malaria in gemäßigten Breiten wie Nordeuropa, Nordamerika und Russland vor. Südeuropa galt gar als Gebiet mit hoher Transmission. Heute ist die Malaria auf tropische Länder beschränkt; dennoch leben mehr als 40% der Weltbevölkerung in Gebieten, in denen die Malaria als endemische oder epidemische Erkrankung auftritt (WHO, 2002).

Die Malaria (ital., „schlechte Luft“) wurde schon vor Kenntnis ihrer Ätiologie als Sumpffieber (frz.: „paludisme“) oder Wechselfieber bezeichnet. 1880 erkannte Laveran den erythrozytären Parasiten *Plasmodium* als den Erreger der Malaria. Schon wenige Jahre später entdeckte Ross, dass die Malariaparasiten durch Mücken der Gattung *Anopheles* übertragen werden.

Seit 1980 ist die Reduzierung der malariabedingten Mortalität und Morbidität durch den Gebrauch wirksamer Medikamente die Hauptstrategie der Malariakontrolle, vor allem in Afrika (Breman *et al*., 1988). Eines der wesentlichen Hindernisse der erfolgreichen Malariakontrolle stellt nach wie vor die Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Malariamedikamenten dar. Das Erscheinen der Chloroquinresistenz bei *P. falciparum* hat wesentlich zu einem Anstieg der malariaspezifischen Mortalität, insbesondere bei Kindern, beigetragen (Trape *et al*., 1998).

1.2. Entwicklungszyklus von Plasmodien

Die Malaria wird durch die Infektion mit Protozoen der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen. Von den fast 120 bekannten Plasmodienarten können beim Menschen nur 4 eine Malaria verursachen, denen drei verschiedenen Krankheitsbilder entsprechen: *P. falciparum*, Erreger der Malaria tropica, *P. vivax* und *P. ovale*, Erreger der Malaria tertiana und *P. malariae*, Erreger der Malaria quartana. *Plasmodium falciparum* ist der wichtigste und gefährlichste Malariaparasit und ist nahezu ausschließlich für die Mortalität bei Malaria verantwortlich. Auf dem afrikanischen Kontinent werden etwa 90% aller Malariafälle durch *P. falciparum* hervorgerufen (Marsh, 1992).

Der Mensch fungiert als Endwirt und Mücken der Gattung *Anopheles* als Zwischenwirt und Überträger der Parasiten. Malaria wird durch den Stich der weiblichen *Anopheles*-Mücke übertragen. Der Entwicklungszyklus humanpathogener Malariaplasmodien verläuft als sexuelle Phase in der *Anopheles*-Mücke und als asexuelle Phase im Menschen. Bei der Infektion durch den Stich der Mücke gelangen einige wenige Sporozoiten aus den Speicheldrüsen der Mücke entweder direkt oder indirekt über Lymphwege in den menschlichen Blutkreislauf und befallen innerhalb von 30 Minuten Leberparenchymzellen. Während der nachfolgenden

präerythrozytären oder hepatischen Entwicklungsphase findet eine asexuelle Vermehrung (Gewebsschizogonie) statt, in deren Verlauf Schizonten reifen, die nach Ruptur der infizierten Zelle einige Tausend Merozoiten freisetzen. Das erythrozytäre Stadium der Malaria beginnt mit dem Eindringen der freigesetzten Merozoiten in Erythrozyten. Dort durchlaufen die Parasiten einen Reifungsprozess von der Ringform über den Trophozoiten zum Schizonten (erythrozytäre Schizogonie). Die Schizonten setzen ihrerseits wieder Merozoiten frei, die erneut Erythrozyten befallen.

Die sich zyklisch wiederholende Erythrozyteninvasion der Parasiten kann innerhalb einiger Tage bei Nichtimmunen zu Hyperparasitämien von über 10% parasitärer Erythrozyten führen, was bei einem unbehandelten Patienten rasch zum Tode führen kann.

Ein Teil der Merozoiten wächst nicht zu Schizonten, sondern zu geschlechtsdifferenzierten Mikro- und Makrogametozyten heran. Diese werden beim Saugakt von der *Anopheles*-Mücke aufgenommen und leiten den sexuellen Zyklus (Sporogonie) im Verdauungstrakt der Mücke ein. Die Gametozyten entwickeln sich zu Gameten. Nach der Befruchtung der Gameten bilden sich Ookineten, die in die Darmwand der Mücke einwandern und zu Oozysten werden. Nach weiteren asexuellen Teilungen entstehen Sporozoiten, die in die Speicheldrüsen der Mücke wandern und damit den Entwicklungszyklus vervollständigen. Der Zyklus in der *Anopheles*-Mücke dauert je nach Außentemperatur 8-16 Tage. Bei Temperaturen unter 15°C kommt er nicht mehr zustande (Boyd, 1949).

1.3. Klinik der Malaria tropica

Die Malaria tropica wird durch Infektion mit *Plasmodium falciparum* verursacht und ist in der Regel die einzige Form, bei der fulminante Verläufe mit tödlichem Ausgang auftreten. Davon betroffen sind insbesondere nichtimmune Patienten, z. B. Kleinkinder in Endemiegebieten (Gilles, 1991; White, 1996a). Eine weitere Risikogruppe für die Infektion mit *P. falciparum* stellen Frauen in der ersten Schwangerschaft und neu in ein endemisches Gebiet eingewanderte Erwachsene dar (McGregor, 1984; Wellems & Plowe, 2001). Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 7-14 Tage. Das kürzeste Intervall zwischen Mückenstich und dem Auftreten von Parasiten in Erythrozyten ist 5 Tage; normal sind 9-10 Tage.

Die unkomplizierte Malaria tropica beginnt uncharakteristisch mit grippeartigen Symptomen wie Kopf- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit und subfebrilen, unregelmäßigen Temperaturen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich Fieber, das aber nur in seltenen Fällen eine Rhythmizität aufweist. Häufig finden sich auch eine normochrome Anämie, eine Thrombozytopenie sowie eine Hepatosplenomegalie. Setzt nicht schnell eine therapeutische

Intervention ein, verschlechtert sich häufig das klinische Bild rasch, und es kommt zur Entwicklung der schweren und komplizierten Malaria tropica. Nach den Kriterien der WHO spricht man von einer komplizierten Malaria tropica („severe and complicated malaria“), wenn bei Nachweis einer asexuellen Parasitämie eines oder mehrere der folgenden Symptome auftreten: schwere normozytäre Anämie (Hämoglobin < 5 g/dl), Prostration, ARDS, multiple Krampfanfälle, Bewusstseinstrübung, Ikterus, Hämoglobinurie, Kreislaufschock, disseminierte intravasale Gerinnung und Lungenödem (WHO, 2000).

Die Klinik der unkomplizierten Malaria tropica bei Kindern ähnelt der bei Erwachsenen, jedoch kommt es besonders bei Säuglingen und Kleinkindern häufiger zu fulminanten Verläufen mit einer hohen Komplikationsrate und Letalität (Gilles, 1991; White, 1996a). Häufige klinische Symptome bei Kindern sind Fieber, Erbrechen, Durchfall und Husten (Strickland *et al.,* 1988; White, 1996a; Mockenhaupt *et al.,* 1998). Oft zeigt sich eine ausgeprägte Anämie, die wahrscheinlich für die Mehrzahl der Todesfälle bei Kindern in endemischen Malariagebieten verantwortlich ist (Snow *et al.*, 1994; Menendez *et al.,* 1997).

1.4. Semi-Immunität

Neugeborene erkranken in Gebieten mit stabil hoher Malariatransmission selten (Brabin, 1990), da sie durch diaplazentar übertragene und durch Stillen übernommene IgG-Antikörper der Mutter (Hogh *et al.,* 1995) sowie durch den erhöhten Anteil von fetalem Hämoglobin (Pasvol *et al.,* 1977) einen passiven Schutz vor Infektion mit Plasmodien erhalten. Dieser so genannte „Nestschutz“ verliert sich während des ersten Lebensjahres. Ab dem dritten Lebensmonat nimmt die Rate der Infektionen an *Plasmodium falciparum* deutlich zu. Bei Kindern im Alter von ein bis fünf Jahren sind die Inzidenz der Malaria, die Parasitendichten und die Sterblichkeit am höchsten (Snow *et al.*, 1999).

Im Alter von zwei Jahren erreicht die Inzidenz der schweren Malaria-Anämie und die Mortalitätsrate ihr Maximum. Mit zunehmendem Alter nehmen in Hochendemiegebieten die Parasitenlast und die Inzidenz der klinischen Malaria langsam ab. Bei älteren Kindern und Erwachsenen kommt es trotz weiterhin hoher Infektionsrate häufiger zu oligo- oder asymptomatischen Infektionen und nur selten zu letal endenden Krankheitsverläufen (Bottius *et al.*, 1996; May *et al.*, 1999). Ursache hierfür ist die Entwicklung einer klinischen Immunität, die vor der Erkrankung, nicht aber vor der Infektion *per se* schützt. Diese Semi-Immunität ist gekennzeichnet durch geringe Parasitendichten und chronisch-latente Infektionen mit benigner klinischer Symptomatik. Die Semi-Immunität entsteht durch wiederholte Infektionen mit *Plasmodium falciparum*, und ständige Neuinfektionen sind notwendig, um sie zu erhalten.

Die Mechanismen, die eine Semi-Immunität und somit die immunologische Kontrolle der Infektion bedingen, sind noch nicht abschließend geklärt; vermutet wird ein Zusammenspiel von zellulären und humoralen Abwehrmechanismen (Brown *et al.*, 1986). Zu Beginn der Infektion kommt es zu einer Aktivierung von T-Zellen, die im weiteren Verlauf zu Th1-Zellen differenzieren, welche die zelluläre Immunität anregen. Hierdurch kommt es zur Elimination von infizierten Erythrozyten aus der Zirkulation. Sinkt die Antigenlast im Blut, so kommt es durch B-Zellen zur Antikörpersynthese, welche noch nach einigen Wochen im Blut nachzuweisen ist. Es scheint, dass ein großer Teil dieser Antikörper parasitenunspezifisch wirkt; so lässt sich kein Zusammenhang zwischen Antikörpertiter und Parasitendichte feststellen (Marsh *et al.*, 1989).

1.5. Therapie der unkomplizierten Malaria tropica

Die derzeit verfügbaren Antimalariamittel können in vier größere Klassen unterteilt werden:

1. Chinolinabkömmlinge (Chinin, Chinidin, Chloroquin, Amodiaquin, Mefloquin, Halofantrin, Primaquin)
2. Dihydropteroatsynthetase-Inhibitoren (Sulfadoxin, Dapson)
3. Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren (Proguanil, Pyrimethamin)
4. Artemisininabkömmlinge (Artemisinin, Artemether, Artesunate)

Außerdem besitzen einige Antibiotika ebenfalls antiplasmodiale Wirkung, zum Beispiel Sulfonamide, Tetrazykline wie Doxyzyklin und Makrolide.

Die besonderen Probleme der Chemotherapie ergeben sich aus dem komplexen Vermehrungszyklus der Plasmodien. Nicht alle Entwicklungsstadien sind medikamentös angreifbar, und empfindliche Parasitenformen werden nicht durch alle Antimalariamittel gleich gut getroffen.

Entsprechend dem plasmodialen Entwicklungszyklus unterscheidet man vier Angriffspunkte: Sporozoiten, Gewebsschizonten im Hepatozyten, Blutschizonten im Erythrozyten und Gametozyten.

Sporozoiten sind chemotherapeutisch schon wegen ihrer kurzen Aufenthaltsdauer im Gefäßsystem nicht zu erreichen. Gegen Gewebsschizonten ist nur für Pyrimethamin und eventuell für Doxyzyklin eine Wirksamkeit nachgewiesen. Fast alle Antimalariamittel wirken jedoch parasitoizid im asexuellen Erythrozytenstadium (unter anderem Chinin, Chloroquin, Mefloquin, Artemisinin sowie Doxyzyklin). Gegen Gametozyten ist unter den hier vorgestellten

Chemotherapeutika nur für Artemisinin-Derivate eine gute Wirksamkeit nachgewiesen (Price *et al.*, 1996).

1.6. Chloroquin

Chloroquin ist eines der am häufigsten konsumierten Medikamente überhaupt (Foster, 1994); so betrug allein 1988 der Verbrauch von Chloroquin-Base in Afrika schätzungsweise 190 Tonnen (WHO, 1990).

Chloroquin ist ein 4-Aminochinolinderivat mit einem Chinolinring und einer Seitenkette, die eine Kohlenstoffbrücke aus vier C-Atomen zwischen zwei Stickstoffatomen zeigt (Chloroquin = 4 (4´ Diäthylamino-1´Methyl-butylamino) -7 Chlor-Chinolin). Chloroquin kann als Diphoshat oder Sulfatsalz oral, als Dihydrochlorid intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Chloroquin wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 1-2 Stunden erreicht. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa zwei bis drei Wochen (Wetsteyn *et al.*, 1995).

Chloroquin zeichnet sich durch eine schnelle Wirkung auf die Blutschizonten aller vier Malariaerreger aus, vor allem auf späte Ringformen und reife Trophozoiten. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht abschließend geklärt. Es wird einerseits vermutet, dass Chloroquin nach Anreicherung im Lysosom des Parasiten durch Komplexbildung mit Ferriprotoporphyrin IX, einem Produkt der Hämoglobin-Proteolyse, zu einer Hemmung der Hämpolymerase führt, wodurch die Entgiftung von Ferriprotoporphyrin IX gehemmt wird und sich dessen toxischer Effekt auf den Parasiten entfalten kann (Ginsburg *et al.*, 1999). Als ein weiterer möglicher Wirkungsmechanismus wird die Interkalation von Chloroquin zwischen die DNA-Doppelstränge der Plasmodien durch Bindung an Purinbasen mit nachfolgender Hemmung der RNA-, DNA- und Proteinsynthese diskutiert (Ward, 1988). Neben der antiparasitären Wirkung wird Chloroquin ein antipyretischer Effekt zugeschrieben, der möglicherweise durch Modulation der Zytokinproduktion zustande kommt (Bojang *et al.*, 1998).

Chloroquin ist im Allgemeinen gut verträglich, wobei leichte Nebenwirkungen, vor allem gastrointestinale Störungen auftreten können. Bei afrikanischen Patienten kann es gelegentlich zu Pruritus kommen (Ademowo *et al.,* 2002). Seltene Nebenwirkungen neurotoxischer Art können Schwindel, Hörstörungen, Polyneuritiden, Krampfanfälle und psychotische Symptome sein.

Durch Ablagerung in der Kornea können reversible Sehstörungen auftreten. Als seltenes Ereignis nach langjähriger Chloroquinprophylaxe, nicht jedoch nach therapeutischer

Anwendung, ist eine irreversible Retinopathie beschrieben. Das kumulative Risiko besteht ab etwa 100 g, einer Menge, die nach fünfjähriger kontinuierlicher Chloroquinprophylaxe erreicht werden würde (Mavrikakis *et al.*, 1996).

Die Standarddosierung zur Behandlung einer unkomplizierten Malaria ist 25 mg Chloroquinbase/kg KG verteilt auf 10-10-5 mg in 3 Tagen (WHO, 1990).

Chloroquin wird in vielen Gebieten südlich der Sahara nach wie vor bei der Behandlung der akuten unkomplizierten Malaria tropica eingesetzt, obwohl die Resistenz stetig ansteigt (Müller *et al.*, 1996; von Seidlein *et al.*, 2001; Sutherland *et al.*, 2002). Dies hat zu einer Erhöhung der malariabedingten Sterblichkeit beigetragen (Trape *et al.*, 1998).

1.7. Sulfadoxin-Pyrimethamin

Sulfadoxin-Pyrimethamin ist die Kombination zweier Folsäureantagonisten und im Handel als fixe Kombination (z. B. Fansidar®) erhältlich. Wegen seiner Nebenwirkungen ist es allerdings in Deutschland nicht mehr zugelassen.

Sulfadoxin lässt sich - wie alle Sulfonamide - von Sulfanilamid ableiten. Die Sulfonamide zeichnen sich durch eine mehr oder minder vollständige Resorption nach oraler Gabe aus, die weitgehend unabhängig von der Nahrungsaufnahme ist. Die Zeitspanne bis zum Erreichen maximaler Blutspiegel schwankt zwischen 2 und 8 Stunden. Mit einer Halbwertszeit von 8 bis 9 Tagen gehört Sulfadoxin zu den Langzeitsulfonamiden.

Sulfadoxin wirkt vor allem auf die Blutschizonten bei *Plasmodium falciparum.* Die Sulfonamide sind Antimetabolite der p-Aminobenzoesäure, welche für Plasmodien essentiell ist. Sie verdrängen die p-Aminobenzoesäure an der Dihydropteroatsynthetase und blockieren kompetitiv die Folsäuresynthese. Somit ergibt sich eine relativ geringe Toxizität der Sulfonamide für den Menschen, da er nicht selbst Folsäure synthetisieren kann und Sulfonamide in ihm keinen Angriffspunkt finden. Es können trotzdem eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten. Dazu zählen gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen mit vielfältiger Symptomatik (wie Exantheme oder selten gefährliche Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom oder das Lyell-Syndrom), hämatologische Nebenwirkungen wie Leuko- und Thrombopenie, Agranulozytose und Anämie sowie nephrotoxische Effekte und Hyperbilirubinämie (Miller *et al.*, 1986; Sturchler *et al.*, 1993).

Pyrimethamin wird nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert und erreicht maximale Plasmaspiegel nach etwa 4 Stunden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 90 Stunden. Das Wirkungsspektrum von Pyrimethamin umfasst Gewebsschizonten in der Leber, Gametozyten und im schwächeren Maße Blutschizonten. Der Wirkmechanismus beruht ebenso wie bei den

Sulfonamiden auf einer Hemmung der Folsäuresynthese, setzt aber durch die Inhibition der Dihydrofolatreduktase erst zu einem späteren Zeitpunkt der Folsäuresynthese ein. In prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung sind bisher kaum Nebenwirkungen aufgetreten; allerdings sind teratogene Wirkungen in Tierversuchen beschrieben worden (Smithells *et al.*, 1983).

Die Kombination von Sulfadoxin und Pyrimethamin hat aufgrund der langen Halbwertszeiten beider Medikamente den Vorteil der Einmal-Dosis. Außerdem treten Nebenwirkungen wie das Stevens-Johnson-Syndrom bei der Standardtherapie von 25 mg Sulfadoxin/kg KG und 1,25 mg Pyrimethamin/kg KG nur sehr selten auf (Sturchler *et al.*, 1993). Hinzu kommt wie bei Chloroquin der Preisvorteil gegenüber den neueren Malariamedikamenten (McFayden, 1999). Daher hat Sulfadoxin-Pyrimethamin in einigen afrikanischen Ländern Chloroquin als Mittel der ersten Wahl bei der akuten unkomplizierten Malaria tropica abgelöst (Bloland *et al.*, 1993). Ein Nachteil bei der alleinigen Therapie mit Sulfadoxin-Pyrimethamin besteht jedoch darin, dass eine Reduzierung des malariabedingten Fiebers erst relativ spät einsetzt, das individuelle Krankheitsgefühl somit länger anhält und oft zusätzlich die Gabe von Antipyretika notwendig wird (Olliaro, 1996a).

1.8. Resistenz

Medikamentenresistenz von Malariaparasiten bezeichnet die Fähigkeit eines Parasitenstammes, sich in Gegenwart von Medikamentenkonzentrationen, die normalerweise Parasiten der gleichen Spezies zerstören oder ihre Vermehrung verhindern, zu vermehren oder zu überleben (Bruce-Chwatt, 1981).

Verschiedene Faktoren fördern die Entstehung einer Resistenz. Als einer der Schlüssel-faktoren wird der Medikamentendruck angesehen. Studien *in vitro* und bei verschiedenen Tierversuchen ergaben, dass die Empfänglichkeit gegenüber einem Medikament unter kontinuierlichem oder wiederholtem Medikamentendruck abnimmt (Peters, 1987).

Eine Selektion von resistenten Stämmen wird durch Selbstmedikation, inadäquate Dosierung und subtherapeutische Blutspiegel begünstigt (Wernsdorfer, 1991, 1994). Medikamente mit langer Halbwertszeit wie Sulfadoxin-Pyrimethamin erlauben zwar eine wirksame Einzeldosis-Therapie und verhindern durch die folgende Chemoprophylaxe eine Infektion für mehrere Wochen. Jedoch üben diese Medikamente über lange Zeit einen unerwünschten Selektionsdruck aus, da ihre Konzentration unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt und somit möglicherweise resistente Parasiten selektiert (Wernsdorfer, 1991; Nzila *et al.*, 2000).

Es bestehen zwei Möglichkeiten der Selektion resistenter Parasiten nach Therapie. Zum einen kann ein geringer Teil der Ursprungspopulation die Medikamentenwirkung überleben und später im Vergleich zur Ursprungspopulation eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Malariamedikament aufweisen (Webster, 1985). Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass ein neuer Parasitenstamm, der durch eine Reinfektion ins Blut gerät, einem suboptimalen Medikamentenspiegel während der Eliminationsphase des Medikaments ausgesetzt ist (Watkins *et al.*, 1993).

Die Migration von Bevölkerungsgruppen birgt ein hohes Risiko für Verbreitung von medikamentenresistenten *Plasmodium falciparum* (Verdrager, 1986; Alrajhi *et al.*, 1999). Hingegen herrscht keine Übereinkunft darüber, welchen Einfluss die Transmission der Malaria auf die Entstehung der Medikamentenresistenz hat. Es existieren Studien, die eine Resistenzentwicklung eher in Gebieten mit niedriger Transmission für wahrscheinlich halten (Paul, 1995, 1998), aber auch solche, die eher von einer hohen Transmisssion als begünstigenden Faktor ausgehen (Mackinnon, 1997, 1998; Babiker *et al.*, 1997). Andere Autoren benennen sowohl hohe als auch niedrige, nicht aber intermediäre Transmissionsgebiete als möglichen Faktor bei der Entstehung der Resistenz (Hastings *et al.*, 1998).

In der klinischen Praxis afrikanischer Länder kommen schließlich weitere Faktoren hinzu, die eine Entwicklung resistenter Plasmodien beschleunigen können. So stellt die Labordiagnose der Malaria in Afrika südlich der Sahara die Ausnahme dar (Barat *et al.*, 1999) und folglich existiert eine Überdiagnose und Überbehandlung von Fieber als Malaria (Olivar *et al.*, 1991; Sowunmi *et al.*, 1993). Der hieraus resultierende übermäßige Gebrauch von Malariamedikamenten sorgt für einen weiteren Anstieg des Medikamentendrucks.

Bis 1996 definierte die WHO die Resistenz von *P. falciparum* gegenüber Aminochinolin-Malariamedikamenten ausschließlich nach parasitologischen Kriterien und teilte sie in sensitive Antworten (S) bzw. in die Resistenzstufen RI-RIII ein (WHO, 1973; WHO 1994). Um auch eine Einschätzung der klinischen Wirksamkeit einer Malariatherapie vornehmen zu können, stuft seit 1996 ein 14-Tage-*in-vivo*-Test die klinische und parasitologische Antwort des Patienten ein in frühes Therapieversagen (engl.: „early treatment failure“ = ETF), spätes Therapieversagen (engl.: „late treatment failure“ = LTF) und adäquate klinische Antwort (engl.: „adequate clinical response“ = ACR; WHO, 1996).

ETF:

- Entwicklung von Gefahrenzeichen oder schwerer Malaria an Tag 1, 2 oder 3, in Gegenwart von Parasitämie
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C an Tag 2 und Parasitämie > Tag 0-Wert
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C an Tag 3 bei Parasitämie
- *oder* Parasitämie an Tag 3 ≥ 25 % des Tag 0-Wertes

LTF:

- Entwicklung von Gefahrenzeichen oder schwerer Malaria zwischen Tag 4 bis 14 bei Parasitämie, ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C zwischen Tag 4 bis 14 bei Parasitämie, ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien

ACR:

- keine Parasitämie an Tag 14, unabhängig von axillärer Temperatur, ohne vorheriges
- Erfüllen der Kriterien für ETF oder LTF
- axilläre Temperatur < 37,5°C unabhängig von Parasitämie ohne vorheriges Erfüllen der Kriterien für ETF oder LTF

1.9. Chloroquinresistenz

Anfang der Sechziger Jahre bestätigten erste Studien in Südamerika und Südostasien die Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Chloroquin (Moore & Lanier, 1961). Seitdem ist es zu einer raschen Verbreitung der Chloroquinresistenz bei *Plasmodium falciparum* gekommen; heutzutage ist die Verteilung der Chloroquinresistenz praktisch identisch mit der Ausbreitung von *Plasmodium falciparum* (Wernsdorfer & Payne, 1991) und trägt zum Anstieg der malariabedingten Mortalität, vor allem bei Kindern, in verschiedenen afrikanischen Ländern bei (Trape *et al*., 2001).

In Afrika wurde Chloroquinresistenz zuerst in Kenia (Fogh *et al.,* 1979) und Tansania (Campbell, *et* al*.,* 1979) dokumentiert. In Ghana wurde erstmals 1986 in Accra eine Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Chloroquin beschrieben (Neequaye, 1986), die später nochmals bestätigt wurde (Neequaye *et al*., 1988; Ofori-Adjei *et al*., 1988). Eine weitere Studie

belegte eine höhere Prävalenz der Chloroquinresistenz in den Küstenregionen Ghanas im Vergleich zu anderen Teilen des Landes und führte dies auf den hier höheren Medikamentendruck zurück (Afari *et al.*, 1992). Bereits 1993 wurde im periurbanen Accra bei 45% der untersuchten Kinder eine Chloroquinresistenz sowie erstmalig in Ghana eine RIII-Antwort in 9% der Fälle nachgewiesen (Landgraf *et al.*, 1994). In Zentral-Ghana hatten 1998 bereits 12,5% aller Kinder eine RIII-Resistenz sowie 26,4% eine RII-Resistenz gegenüber Chloroquin (Driessen *et al.,* 2002). Im Norden Ghanas betrug der Anteil resistenter Erreger bei einer Studie 1991 noch 9% (Afari *et al.*, 1992). Im Jahre 2000 betrug dieser Anteil bereits 57% (Ehrhardt *et. al.*, 2002), auch wenn Studienort und –ausführung nicht identisch waren.

Die Chloroquinresistenz ist genetisch determiniert (Fidock *et al.*, 2000) und Mutationen im Chloroquinresistenz-Transporter-Gen (*pfcrt*) sind vor allem in Gebieten mit niedriger bis mittlerer Prävalenz/Grad der Resistenz prädiktiv für Therapieversagen (Babiker *et al.*, 2001; Basco & Ringwald, 2001; Djimde *et al.*, 2001). In Süd-Ghana wurde die *pfcrt*-Mutation bei 69% aller *Plasmodium falciparum* -Isolate nachgewiesen (Mockenhaupt *et al.*, 2001). In Tamale/Nord-Ghana betrug dieser Anteil bereits 84% (Erhardt *et. al.*, 2003).

1.10. Sulfadoxin-Pyrimethamin-Resistenz

Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Sulfadoxin-Pyrimethamin ist zuerst in Gebieten mit intensivem Gebrauch berichtet worden, vor allem in Südostasien (Verdrager *et al.*, 1967; Doberstyn *et al.*, 1976). In Thailand war Sulfadoxin-Pyrimethamin nach Einführung nur 5 Jahre lang wirksam (Looareesuwan *et al.*, 1992). Heutzutage ist die Sulfadoxin-Pyrimethamin-Resistenz vor allem in Südostasien und Teilen von Südamerika verbreitet, findet sich aber mit steigender Tendenz auch in Afrika und wird dort bald ein ernst zu nehmendes Problem sein (Ronn *et al*, 1996; Jelinek *et al.*, 1999; Gorissen *et al.*, 2000; Kublin *et al.*, 2003).

Als wesentliche Ursache der Resistenzentwicklung bei Sulfadoxin-Pyrimethamin gilt dessen lange Halbwertszeit, welche die Wahrscheinlichkeit der Selektion resistenter Stämme und die hieraus bedingte schnelle Entwicklung der Resistenz maßgeblich erhöht (Nzila *et al.*, 2000).

1.11. Therapiestudie mit Chloroquin

Der Goldstandard zur Bestimmung der praktischen Wirksamkeit eines Medikaments bleibt der therapeutische *in-vivo*-Test. Hierdurch kann auch eine Einschätzung darüber erfolgen, ob die derzeitige Medikamentenpolitik sinnvoll ist. Zur Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit von Chloroquin und zur Einschätzung der parasitologischen Resistenz von Chloroquin bei unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Kindern unter 5 Jahren wurde von Oktober

bis Dezember 2000 im Rahmen eines 14-Tage-Standardprotokolls (WHO, 1996) in Tamale eine Therapiestudie durchgeführt (Ehrhardt *et al*., 2002).

1.11.1. Ergebnisse der Therapiestudie mit Chloroquin

Die Therapie war bei 29% der Kinder klinisch unwirksam. 11,1% der Kinder erfüllten die Kriterien für ein ETF und 17,8% der Kinder die Kriterien für ein LTF. Die Patienten mit ACR waren signifikant älter und hatten tendenziell niedrigere initiale Parasitendichten als diejenigen Kinder mit nachfolgendem ETF. Patienten mit einer initialen Parasitämie von > 50.000 Parasiten/µl erlitten mit höherer Wahrscheinlichkeit ein ETF als Kinder mit niedriger Parasitämie. Bei altersadjustierter logistischer Regression wurde diese Assoziation sogar noch stärker. Zudem wurde ein signifikanter Trend beobachtet, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit des ETF abnimmt. Bei Eingabe von ETF und LTF als abhängige Variablen in das Modell blieb diese Tendenz der Abnahme des Therapieversagens mit zunehmendem Alter erhalten, aber der Einfluss der hohen initialen Parasitämie verlor Signifikanz. In 57% der Fälle trat eine parasitologische Resistenz auf. 100% der sensiblen parasitologischen Fälle wiesen einen klinischen Therapieerfolg (ACR) auf, aber ebenso 52% aller resistenten parasitologischen Fälle. Somit hatten nur 48% der resistenten Fälle ein Therapieversagen. Der Anteil aller Patienten mit Parasitämie, die nachfolgend eine ACR entwickelten, fiel von 26% an Tag 3 auf 13% an Tag 7, stieg dann aber erneut auf 35% an Tag 14. Die durchschnittliche Parasitendichte (geometrische Mittelwert) aller Patienten betrug 209 Parasiten/µl an Tag 3, 139 Parasiten/µl an Tag 7 sowie 505 Parasiten/µl an Tag 14. Der Durchschnitts-Hämoglobin-Gehalt bei Kindern mit ACR lag bei 8,4 g/dl (Median) an Tag 0, bei 8,0 g/dl an Tag 3, bei 8,7 g/dl an Tag 7 sowie bei 9,5 g/dl an Tag 14. Somit betrug der durchschnittliche Hämoglobin-Anstieg im Median innerhalb von 2 Wochen 1,0 g/dl. Hingegen trat bei Kindern mit Therapieversagen innerhalb der ersten Woche der Verlaufskontrolle keine Erholung der Hämoglobin-Konzentration im Median auf.

1.12. Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin

Aufgrund der hohen Chloroquin-Resistenz und der hohen Therapieversagerrate im Studiengebiet erscheint eine Fortsetzung der Chloroquin-Monotherapie bei der Behandlung der unkomplizierten Malaria als bedenklich. Eine mögliche Therapiealternative ist die Kombination von Chloroquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin. Es gibt verschiedene Belege dafür, dass Medikamentenkombinationen mit unterschiedlichen Wirk- und Resistenzmechanismen nicht nur die therapeutische Wirksamkeit erhöhen, sondern auch die Entwicklung der Resistenz gegenüber

den jeweiligen Einzelkomponenten verzögern können (White *et al.*, 1998). Dieses Prinzip hat sich bereits bei der Therapie von Tuberkulose und HIV-AIDS bewährt (De Cock, 1997; Farmer & Kim, 1998).

Eine kombinierte Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin bei der Therapie der unkomplizierten Malaria tropica erscheint aus mehreren Gründen vorteilhaft. Zum einen kann hierdurch die Eigenschaft von Chloroquin, eine rasche Fiebersenkung herbeizuführen, mit der längeren Wirkungsdauer von Sulfadoxin-Pyrimethamin gegen Malariaparasiten verbunden werden. Da Sulfadoxin-Pyrimethamin seine Wirkung in einem späteren Stadium des Parasitenzyklus als Chloroquin entfaltet (Rieckmann *et al.*, 1987; White & Krishna 1989; Landau *et al.*, 1992), vermögen beide Medikamente zusammen einen größeren Anteil reifer Parasiten zu eliminieren. Außerdem könnte die Kombination von Chloroquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin den Medikamentendruck senken und dadurch die mögliche Einsatzdauer von Sulfadoxin-Pyrimethamin als ein wirksames Malariamedikament verlängern.

1.13. Zielsetzung dieser Arbeit

Bisherige Studien, die die Wirksamkeit der Kombination von Chloroquin bzw. Amodiaquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin verglichen, deuten darauf hin, dass eine Kombination von Chloroquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin zu einer rascheren Symptomlinderung als bei alleiniger Therapie mit Sulfadoxin-Pyrimethamin führt. Zudem kommt es im Vergleich zur Chloroquin-Monotherapie zu einer besseren parasitologischen Antwort (McIntosh *et al.*, 2001; Gogtay *et al.*, 2000; Sowunmi *et al.*, 2002). Andere Studien zeigten jedoch, dass die Kombinationstherapie gegenüber der Sulfadoxin-Pyrimethamin-Monotherapie nicht die parasitäre Heilung verbessert (Bojang *et al.*, 1998; Hugosson *et al.*, 2003; Talisuna *et al.*, 2004). Neuere Studien in Uganda und Indien wiesen nur eine geringe Wirksamkeit der Therapie von Chloroquin mit Sulfadoxin-Pyrimethamin nach (Checchi *et al.*, 2004; Rahman *et al.*, 2004).

Die bestehende Kohorte in Tamale wurde nach Beendigung der Chloroquin-Studie ab Oktober 2000 bis Dezember 2001 weiterhin regelmäßig einbestellt sowie bei Vorliegen einer unkomplizierten Malaria mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelt.

In der vorliegenden Studie soll zunächst eine Beschreibung der epidemiologischen, parasitologischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation sowie eine Analyse der Besuche und Verteilung im Beobachtungszeitraum von November 2000 bis November 2001 erfolgen. Eine weitere Zielsetzung besteht in der Darstellung parasitologischer und klinischer Parameter sowie symptomatischer Infektionen mit *Plasmodium falciparum* im Beobachtungszeitraum. Eine Hauptfragestellung gilt dem Therapieerfolg der

Kombinationstherapie von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin in der Behandlung der unkomplizierten Malaria sowie möglichen Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg. Schließlich sollen eine Analyse der hämatologischen Erholung sowie ein Vergleich der Kombinationstherapie mit der Monotherapie durch Chloroquin erfolgen.

2. Probanden, Material und Methoden

2.1. Studienort

Ghana liegt in Westafrika am Golf von Guinea und hat gemeinsame Grenzen mit Togo im Osten, der Elfenbeinküste im Westen und Burkina Faso im Norden. Das Land bedeckt eine Fläche von ca. 240.000 km auf einer geographischen Breite ungefähr 5 Grad nördlich des Äquators. Die Bevölkerung wird auf etwa 20 Millionen Einwohner geschätzt; hiervon stellen die Akan-Völker (Ashanti, Fanti, Brong) ca. 45%, gefolgt von den Mole-Dagbani (16%), den Ewe (13%) und den Ga-Adangbe (8%). Die Hauptreligionen stellen die Christen mit ca. 70%, gefolgt von den Moslems mit ca. 25%; letztere sind vor allem im Norden des Landes anzutreffen. Die Geburtenrate beträgt schätzungsweise 25 Geburten/1000, die Todesrate 11/1000 sowie die Säuglingssterblichkeit 52 Tote/1000 Lebendgeburten (CIA, 2004).

Ghana liegt in einem Gebiet mit holo- bis hyperendemischer Malaria-Transmission. Der vorherrschende Malariaparasit ist *Plasmodium falciparum*. Die Malariaverteilung folgt ökologischen Zonen; demzufolge treten mehr Fälle in der Waldzone als in der Küstenregion oder in der nördlichen Savannenzone auf (Browne *et al.*, 2000).

Die hier dargestellten Therapiestudien wurde von November 2000 bis November 2001 am Bulpeila Health Centre (BHC), einer primären Gesundheitsversorgungseinrichtung im semiurbanen Subdistrikt Bulpeila der Stadt Tamale, Northern Region/Ghana durchgeführt. Die Northern Region ist flächenmäßig die größte, aber wirtschaftlich auch die ärmste Verwaltungsregion des Landes mit einer inadäquaten Infrastruktur und Gesundheitswesen. Sie grenzt im Norden an die Upper East Region und an die Upper West Region, im Süden an die Brong Ahafo Region, im Osten an Teile der Volta Region und Togo sowie im Westen an die Elfenbeinküste. Tamale ist die Verwaltungshauptstadt der Northern Region und hat ca. 300.000 Einwohner. Die wirtschaftliche Bedeutung der Stadt ergibt sich aus ihrer Funktion als Verkehrsknotenpunkt der größten asphaltierten Nord-Süd-Achse der Region, der Strecke Quagadougou (Burkina Faso)-Kumasi (Ghana).

Im Subdistrikt Bulpeila sind Subsistenzwirtschaft und Kleingewerbe die Hauptberufszweige; die Behausungen bestehen gewöhnlich aus Strohdächern und Lehmwänden.

Tamale befindet sich im Vegetationstyp der nördlichen Savanne, das sich durch eine ganzjährige, aber stark saisonale Malariatransmission auszeichnet. Die durchschnittliche Niederschlagsmenge beträgt in dieser Region ca. 1000 mm/m², beschränkt sich aber nur auf die Regenzeit von Mai bis Oktober, während in der Trockenzeit von November bis April über Monate kein Regen fällt. Die malariabedingte Morbidität und Mortalität zeigen ein Maximum in

der Regenzeit. Die Malaria ist in dieser Zeit Todesursache bei rund 25% aller Kinder (Binka *et al*., 1994; Koram *et al*., 2000). Gemäß eines jährlich erscheinenden Berichtes des ghanaischen Gesundheitsministeriums ist Malaria in Tamale sogar der häufigste Grund zum Aufsuchen von Gesundheitseinrichtungen überhaupt und trägt zu 40% aller ambulanten Besuche sowie zu 40% aller Todesfälle in der pädiatrischen Abteilung des Regional Hospitals sowie in allen weiteren Gesundheitseinrichtungen bei (MOH, 2000).

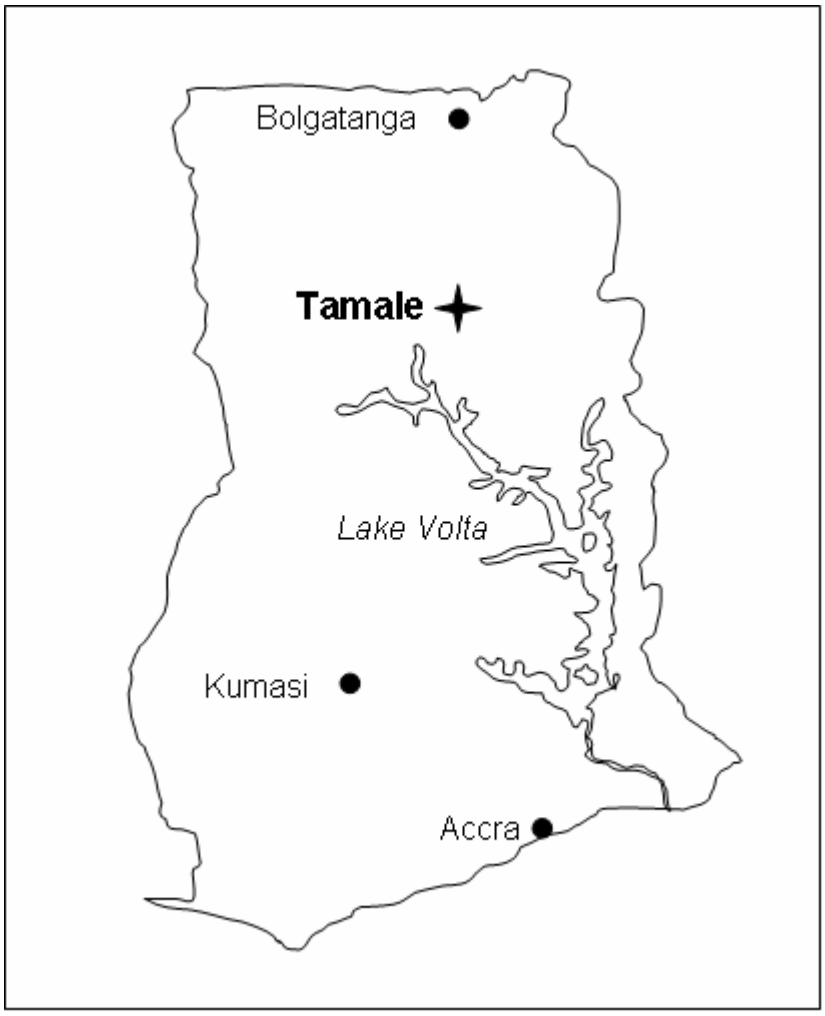

Abbildung 2.1.: Studienort in Ghana

2.1.1. Wahl des Studienortes

Bisherige Studien untersuchten die Malariatransmission im ländlichen Gebiet im Kassena-Nankana-Distrikt der Upper East Region. Hier fand man eine ganzjährige, stark saisonale Malariaprävalenz. Die Studienregion im Kassena-Nankana-Distrikt gehört klimatisch jedoch eher zur südlichen Sahel-Zone. Für Tamale und Umgebung, das sich ca. 150 km südlich des Kassena-Nankana-Distrikts befindet, lagen 1999 jedoch noch keine veröffentlichen

wissenschaftlichen Studien zur Malariaprävalenz und zur Resistenzlage vor. Durch die Durchführung einer Kohortenstudie zur Einschätzung der Resistenzlage von *Plasmodium falciparum* gegen Chloroquin sowie zur Epidemiologie der Malaria bei Kindern unter 5 Jahren bot sich auch die Gelegenheit, den Therapieerfolg der Kombinationstherapie von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin zu bestimmen. Die gute Kooperation mit der University of Development Studies (UDS)/Tamale sowie dem Regional Hospital und der örtlichen Gesundheitsbehörde machten Tamale zu einem optimalen Standort.

2.2. Probanden

Von Oktober bis Dezember 2000 wurde im Rahmen eines 14-Tage-Standardprotokolls (WHO, 1996) eine Therapiestudie durchgeführt (Ehrhardt *et al.*, 2002), um die therapeutische Wirksamkeit von Chloroquin (parasitologisches und klinisches Ansprechen) in der Behandlung von unkomplizierter *Plasmodium falciparum*-Malaria bei Kindern unter 5 Jahren in Nordghana zu bestimmen. Zu diesem Zwecke wurden 1282 Kinder untersucht und 356 rekrutiert. Es galten folgende Einschlusskriterien (WHO, 1996):

1. *P. falciparum*-Parasitämie von 2.000-100.000/µl
2. Alter von 6-59 Monaten
3. axilläre Temperatur ≥ 37,5 < 39,5°C
4. Hämoglobin > 5 g/dl
5. keine schwere Mangelernährung
6. keine febrilen Zustände, die durch andere Erkrankungen als Malaria verursacht sind
7. keine allgemeinen klinischen Gefahrenzeichen (Unfähigkeit des Sitzens, Unfähigkeit des

   Bruststillens oder Trinkens, Zustand nach Krampfanfall, Lethargie oder persistierendes Erbrechen)
8. Abwesenheit von Zeichen der schweren und komplizierten Malaria tropica
9. Einverständniserklärung der Eltern.

Nach Beendigung der Chloroquin-Studie erfolgte ab November 2000 bis November 2001 mit demselben Patientenkollektiv von 356 Kindern eine Nachuntersuchungsphase. Diese Kohorte wurde weiterhin alle 28 Tage ins BHC einbestellt und untersucht. Bei Vorliegen der entsprechenden Einschlusskriterien (siehe 2.5.) wurde eine Therapie mit Chloroquin und

Sulfadoxin-Pyrimethamin eingeleitet. Eine geschlossene Kohorte konnte somit über den Zeitraum von etwa einem Jahr prospektiv beobachtet werden.

Die Eltern, die mit ihren Kindern an diesen Studien teilnahmen, stammten in der Mehrzahl aus Bulpeila. Eine zusätzlich zu den Medikamentenstudien im Zeitraum von Juli bis Oktober 2001 durchgeführte Erhebung des sozioökonomischen und -demographischen Hintergrunds der Familien der Studienteilnehmer (Dzisi, 2002) ergab, dass die Familien überwiegend dem Islam angehörten und in der Mehrzahl der Fälle dem ethnischen Stamm der Mole-Dagbani zuzuordnen waren. Nur ein Drittel hatte eine Form der Schulausbildung, 75% der Eltern waren Analphabeten. Hauptberufszweig war bei zwei Drittel der Eltern das Kleingewerbe. Über zwei Drittel der Haushalte wurden als arm eingestuft, waren personell überfüllt und verfügten über unzureichende hygienische Verhältnisse. Es hatten 75% der Haushalte keine intakten Moskitonetze an Tür oder Fenster und besaßen potenzielle Moskitobrutstätten in unmittelbarer Nähe des Hauses.

Die Teilnahme an der Studie wurde nach Aufklärung über den Zweck der Studie von den Eltern der Probanden durch eine schriftliche Einwilligung bestätigt. Bei analphabetischen Müttern wurde die Zustimmung zum Studienprotokoll auch per Daumenabdruck festgehalten. Die Studienprotokolle wurden von der Ethikkommission des regionalen Ministeriums für Gesundheit, Tamale, Northern Region und des nationalen Ministeriums, Accra, überprüft und genehmigt.

2.3. Das Studiengebiet

Das Studiengebiet umfasste den Einflussbereich des “Bulpeila Health Centre” (BHC), ein Gesundheitsposten der primären Gesundheitsversorgung mit einem Einzugsbereich von ca. 50.000 Bewohnern. Die Aufgabenbereiche des BHC betrafen Geburtsvorsorge und -durchführung, Versorgung chronisch Kranker, Behandlung ambulanter Patienten, Gesundheitsaufklärung und Prävention sowie die Erfassung epidemiologischer Daten. Das Gebäude verfügt über eine Grundfläche von ca. 150 m² mit 8 Räumen und einem Innenhof. Zur Durchführung der Studie wurde etwa die Hälfte der Räume des BHC in Anspruch genommen.

2.4. Das Studienteam

Das Studienteam bestand aus der Studienleitung, Dr. Mockenhaupt und Dr. Ehrhardt, die verantwortlich für Durchführung, Planung und Finanzierung der Studie waren. Jeweils 2 Doktoranden aus dem Institut für Tropenmedizin Berlin gewährleisteten den konkreten Ablauf vor Ort. Dem ghanaischen Arzt, Dr. Agana-Nsiire, oblag die klinische Untersuchung der

Teilnehmer an allen Besuchen. Zwei einheimische Krankenschwestern nahmen das Wiegen, Fiebermessen und die Verabreichung der Medikamente vor. Mehrere technische Helfer wurden unter anderem zur Blutentnahme, zur Verarbeitung der Proben im Labor und zur Gewährleistung des regelmäßigen Erscheinens der Patienten eingesetzt.

2.5. Anamnese und klinische Untersuchung

Jedes Kind der Studiengruppe, das das BHC aufsuchte, wurde zunächst anhand eines Studienausweises identifiziert und dessen axilläre Körpertemperatur mittels eines elektronischen Thermometers bestimmt. Anschließend erfolgte die Anamneseerhebung und klinische Untersuchung durch den Studienarzt, die der Erkennung beziehungsweise dem Ausschluss anderer Infektionskrankheiten diente. Außerdem wurde eruiert, ob eine Fieberanamnese in den letzten 24 Stunden vorlag oder ob das Kind bereits mit Antipyretika oder Antimalariamitteln vorbehandelt wurde. Ebenso erfolgten eine erneute Fiebermessung und die Bestimmung des Körpergewichts.

Bei allen Studienteilnehmern, die zum regulären Monatstermin ins BHC kamen, sowie bei allen übrigen Probanden, bei denen durch eine axilläre Temperatur von ≥ 37,5°C oder durch andere klinische Symptome der Verdacht auf Malaria bestand, wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Diese erfolgte in einem eigens für diesen Zweck vorgesehenen Raum durch einen trainierten Mitarbeiter und unter ständiger ärztlicher Kontrolle. Es wurde venös etwa 2,7 ml Blut durch Punktion der Vena cubitalis oder Vena radialis entnommen. Innerhalb von 12 Stunden wurde das Plasma durch Zentrifugation abgetrennt. Die Blutproben wurden bei +4°C bzw. –20°C (Plasma) gelagert und nach Deutschland in Kühltaschen auf Trockeneis transportiert. In Einzelfällen war eine intravenöse Blutentnahme nicht möglich, so dass ein sogenannter Prick (Entnahme weniger Tropfen Blut mittels Lanzettenstich in die Fingerspitze) zur Anfertigung eines dicken Tropfens und zwecks Hämoglobin-Kontrolle durchgeführt wurde.

2.6. Bestimmung der Parasitämien und des Hämoglobin-Gehalts

Von jeder Blutprobe wurden jeweils drei „Dicke Tropfen“ und zwei Blutausstriche angefertigt. Der „Dicke Tropfen“ ist eine Plasmodien-Anreicherungsmethode mit einer 6-10-fach erhöhten Empfindlichkeit im Vergleich zum Ausstrich. Er dient daher nur zum Nachweis einer Parasitämie; zur Differenzierung der verschiedenen Malariaerreger (*P. falciparum*, *P.malariae*, *P. ovale*) ist der Blutausstrich geeignet. Für den Dicken Tropfen wurden unmittelbar nach Blutentnahme natives Blut aus der Pipette in einer Menge von 5 µl auf die Mitte eines Objektträgers gebracht und zu einer Fläche von ca. 10 mm Durchmesser ausgestrichen. Die

Dicken Tropfen wurden mittels Haartrockner getrocknet und jeweils einer der drei unfixiert zur Schnellfärbung in 10% (Vol./Vol.) Giemsa in Titrisol-Pufferlösung von pH 7,2 (Merck) 10 Minuten gefärbt und gespült. Danach wurde dieser nach senkrechtem Abtropfen und Trocknung mit Zuhilfenahme eines Föhns unter dem Lichtmikroskop (Leika) mit Ölimmersion in 1000-facher Vergrößerung betrachtet. Der erste Dicke Tropfen diente zur Schnellerkennung, während sich der Proband im BHC befand; er wurde auf die Anwesenheit einer adäquaten Parasitämie überprüft, in dem die Zahl asexueller Parasiten und die Leukozytenzahl in einer begrenzten Anzahl von mikroskopischen Gesichtsfeldern ermittelt wurden. Zur Aufnahme in die Studie bedurfte es bei der Auszählung von 40 Leukozyten einer Mindestzahl von 10 Parasiten, entsprechend ca. 2000 asexuellen Parasiten. Ein weiterer Dicker Tropfen wurde 24 Stunden luftgetrocknet, dann in 4% Giemsa 30 Minuten gefärbt, gespült und erneut über 24 Stunden luftgetrocknet. Diese Verfahren lieferte eine bessere Färbequalität. Dieser zweite Dicke Tropfen wurde innerhalb eines Tages nach Patientenbesuch auf 500 Leukozyten ausgezählt; bei Voraussetzung einer Gesamtleukozytenzahl von 8000/µl wurde hierdurch die Parasitendichte bestimmt. Der Dicke Tropfen wurde als parasitennegativ gewertet, wenn bei Betrachtung von mikroskopischen Gesichtsfeldern, die ≥ 500 Leukozyten entsprachen, keine Parasiten entdeckt wurden. Bei Patienten, bei denen durch eine axilläre Temperatur von ≥ 37,5°C oder andere klinische Symptome der Verdacht auf eine Malaria bestand, wurde bereits der schnell gefärbte Tropfen auf 500 Leukozyten ausgezählt. Ergaben sich bei der Auswertung des zweiten Dicken Tropfens Diskrepanzen zu den Ergebnissen des ersten Dicken Tropfens beziehungsweise eine anfänglich nicht bestehende Therapieindikation (siehe unten), wurden die Patienten zu Hause aufgesucht und gegebenenfalls behandelt. Der dritte Dicke Tropfen diente zur Überprüfung der Parasitendichte durch einen unabhängigen Mikroskopisten. Die Anfertigung und Färbung der Präparate und die Beurteilung der Qualität erfolgte durch Doktoranden und wurde am Institut für Tropenmedizin überprüft. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde von jeder Blutprobe mittels Schnelltest durch ein HemoCue®-Photometer (Angelholm, Schweden) der Hb-Wert bestimmt. Das restliche Blut wurde vor dem Transport ins Institut für Tropenmedizin bei -80°C beziehungsweise -15°C tiefgekühlt gelagert. Die Blutausstriche wurden 24 Stunden luftgetrocknet und danach eingelagert.

2.7. Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin

2.7.1. Einschlusskriterien

1. axilläre Temperatur ≥ 37,5 + P. falciparum-Parasitämie jeder Parasitendichte

oder Fieberanamnese (24h) + P. falciparum –Parasitämie

oder P. falciparum- Parasitendichte > 5000/µl

2. Hämoglobin ≥ 5g/dl
3. keine schwere Mangelernährung
4. keine febrilen Zustände, die durch andere Krankheiten als Malaria verursacht sind
5. keine allgemeinen klinischen Gefahrenzeichen (Unfähigkeit des Sitzens, Unfähigkeit des

   Bruststillens oder Trinkens, Zustand nach Krampfanfall, Lethargie oder persistierendes Erbrechen; WHO, 1996)
6. Abwesenheit von Zeichen der schweren und komplizierten Malaria tropica (WHO, 2000)
7. Einverständniserklärung der Eltern.

2.7.2. Therapie und Verlaufskontrolle

Bei Vorliegen der Einschlusskriterien wurden die Kinder mit einer einmaligen Tablettengabe von Sulfadoxin-Pyrimethamin (25/1,25 mg/kg KG) und Chloroquin-Sirup (25 mg pro Kilogramm Körpergewicht) über drei Tage behandelt. Die gewichtsadjustierten Dosen für den zweiten und dritten Behandlungstag wurden den Eltern in entsprechenden Behältern mitgegeben. Nach Verabreichung der Therapie wurden die Patienten über einen Zeitraum von 30 Minuten nach Behandlung beobachtet. Bei Erbrechen wurde die Behandlung wiederholt. Sofern die axilläre Temperatur > 38°C betrug, wurde zusätzlich Paracetamol gegeben. Die Verabreichung der initialen Dosis sowie die Unterweisung der Eltern bezüglich der weiteren Einnahme der Medikamente erfolgte durch das Pflegepersonal. Den Eltern der Kinder wurde der nächste Termin zur Verlaufskontrolle mitgeteilt; außerdem wurden sie aufgefordert, ihr Kind bei Fieber oder bei sonstigem Krankheitsfall auch an außerplanmäßigen Tagen ins BHC zu bringen. Patienten mit schwerer Malaria wurden ins ca. 2 km entfernte Regional Hospital überwiesen. An Tag 7 nach Medikamentengabe wurden die Kinder klinisch und parasitologisch untersucht. Bei Therapieversagen vor Tag 28 nach Behandlung wurde Artesunate (4 mg/kg KG für 5 Tage) verabreicht; bei Therapieversagen ≥ Tag 28 wurde erneut Sulfadoxin-Pyrimethamin (25/1,25 mg/kg KG) gegeben. Die Kinder wurden zur Verlaufskontrolle weiterhin alle 28 Tage ins BHC einbestellt. Um ein regelmäßiges und pünktliches Erscheinen der Studienkinder zu gewährleisten, wurden sämtliche Teilnehmer am Vortag des geplanten Besuches von

Studienmitarbeitern zu Hause aufgesucht und an den entsprechenden Termin erinnert. Die Teilnahme an der Studie inklusive der Therapie bei klinischer Malaria war für die Studienteilnehmer kostenlos. Um die Studientreue weiter zu erhöhen, wurden weiterführende Behandlungskosten auch bei anderen Erkrankungen als Malaria übernommen und eine regelmäßige Studienteilnahme mit unterschiedlichen, kleinen Aufwandsentschädigungen für die Mütter entgolten. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen:

- bei Entwicklung einer febrilen Erkrankung, die nicht durch Malaria verursacht war
- bei Wegzug der Familie aus der Studienumgebung *und/oder* fehlender Möglichkeit der Verlaufs- und Nachkontrolle
- bei Widerrufung der Einverständniserklärung

2.7.3. Einteilung des klinischen und parasitologischen Therapieerfolgs

Die klinische Therapieantwort wurde in Anlehnung an das WHO-Protokoll (WHO, 1996) in klinischen Therapieerfolg (engl.: „adequate clinical response“ = ACR) bzw. in frühes Therapieversagen (engl.: „early treatment failure“ = ETF) oder spätes Therapieversagen (engl.: „late treatment failure“ = LTF) an Tag 7 bzw. 28 eingeteilt. Hierbei erfolgte gegenüber der vorher durchgeführten Chloroquin-Therapiestudie eine modifizierte Klassifizierung:

ETF:

- Entwicklung von Gefahrenzeichen (WHO, 1996) oder schwerer Malaria (WHO, 2000) bis einschließlich Tag 7 in Gegenwart von Parasitämie
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C bei Parasitämie bis einschließlich Tag 7
- *oder P. falciparum*- Parasitendichte > 5000/µl bis einschließlich Tag 7

LTF:

- Entwicklung von Gefahrenzeichen oder schwerer Malaria zwischen Tag 7 und 28 bei Parasitämie ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C bei Parasitämie zwischen Tag 7 und 28 ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien
- *oder P. falciparum*- Parasitendichte > 5000/µl zwischen Tag 7 und 28 ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien

ACR:

- keine Parasitämie an Tag 7 bzw. an Tag 28 unabhängig von axillärer Temperatur ohne vorheriges Erfüllen der Kriterien für ETF oder LTF
- axilläre Temperatur < 37,5°C unabhängig von Parasitämie ohne vorheriges Erfüllen der Kriterien für ETF oder LTF

Gemäß des aktuellen WHO-Klassifikationssystems von 2002 erfolgte bei der Auflistung des Therapieerfolges außerdem eine modifizierte Einteilung in spätes klinisches Therapieversagen (engl.: „late clinical therapeutic failure“ = LCTF), spätes parasitologisches Therapieversagen (engl.: „late parasitological therapeutic failure“ = LPTF) und adäquate klinische und parasitologische Antwort (engl.: „adequate clinical and parasitolgical response“ = ACPR; WHO, 2002).

ETF:

- Entwicklung von Gefahrenzeichen oder schwerer Malaria bis einschließlich Tag 7 in Gegenwart von Parasitämie
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C bei Parasitämie bis einschließlich Tag 7
- *oder P. falciparum-* Parasitendichte > 5000/µl bis einschließlich Tag 7

LCTF:

- Entwicklung von Gefahrenzeichen oder schwerer Malaria zwischen Tag 7 und 28 bei Parasitämie ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien
- *oder* axilläre Temperatur ≥ 37,5°C bei Parasitämie zwischen Tag 7 und 28 ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien

LPTF:

- Parasitämie bei axillärer Temperatur < 37,5°C an Tag 28 ohne vorheriges Erfüllen der ETF-Kriterien

ACPR:

- keine Parasitämie an Tag 7 bzw. an Tag 28 unabhängig von axillärer Temperatur, ohne vorheriges Erfüllen der Kriterien für ETF oder LTF

2.8. Statistische Berechnungen

Die statistischen Analysen und Berechnungen wurden mittels der Programme SPSS bzw. Excel (Microsoft) durchgeführt.

Zur Analyse von Assoziationen zwischen Merkmalsausprägungen nominalen Charakters wurde zunächst die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P = 0{,}05$ formuliert. Bei ausreichend großem Stichprobenumfang wurde der *Chi²-Test* durchgeführt. Dieser Test vergleicht tatsächliche mit erwarteten Beobachtungen. Der *P*-Wert gibt hierbei die Wahrscheinlichkeit an, dass die beobachteten Unterschiede auf Zufall beruhen. Traf die Nullhypothese zu, so waren die Merkmalsausprägungen voneinander unabhängig. Traf die Nullhypothese nicht zu, so wurde die Alternativhypothese formuliert, d.h. es bestand ein Zusammenhang zwischen den Merkmalen. Ergab der *Chi²-Test* eine signifikante Assoziation ($P = 0{,}05$) zwischen den Merkmalsausprägungen, so wurde bei geeigneten Vergleichen das relative Risiko (RR) als Effektmaß der Assoziation bestimmt. Hierbei wurde mit einem Konfidenzintervall von 95% gearbeitet.

Beim Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test, beim Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben der H-Test von Kruskal und Wallis angewandt.

Beim Vergleich der Behandlungen zweier Therapieformen wurde der McNemar-Test angewandt, der untersucht, ob eine signifikante Werteverteilung bei zwei abhängigen dichotomen Variablen vorliegt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Studienpopulation

Die 356 Patienten, die an der Chloroquinstudie teilnahmen, wurden 14 Tage nach deren Beendigung erneut ins BHC bestellt und ab diesem Zeitpunkt alle 28 Tage bzw. bei Fieber auch an außerplanmäßigen Tagen klinisch und parasitologisch untersucht. Bei Zutreffen der Einschlusskriterien wurde eine Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin eingeleitet. Sieben Tage nach Therapie erfolgte eine klinische und parasitologische Kontrolle. Es wurden 28 Kinder aufgrund von fehlendem Erscheinen aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso fanden 12 Kinder, bei denen die Anzahl der Besuche im Beobachtungszeitraum von November 2000 bis November 2001 weniger als zehn betrug, sowie ein Kind mit negativer Parasitendichte zum Zeitpunkt der Rekrutierung keine Berücksichtigung. Die Charakteristika der verbleibenden 315 Kinder sind in Tabelle 3.1.1. dargestellt.

Tabelle 3.1.1. : Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Rekrutierung

Parameter	**Gesamt**
Anzahl Patienten (*n*)	315
Weiblich (%)	51,1
Alter (Monate; Median, Bereich)	36 [6-60]
Parasitendichte (/µl; geometrischer Mittelwert, Bereich)	28.714 [80-333.333]
Anteil Parasitämie < 5000 /µl (%)	5,4
Anteil Parasitämie 5000 < 50,000 /µl (%)	62,9
Anteil Parasitämie ≥ 50,000 /µl (%)	31,7
Axilläre Temperatur (°C; Median, Bereich)	38,4 [36,4-39,4]
Hämoglobin-Konzentration (g/dl; Median, Bereich)	8,4 [5,0-12,9]
Anteil mit Anämie (< 11 g/dl; %)	93,3

Bei Aufteilung in unterschiedliche Altersklassen (Tabelle 3.1.2.) wird deutlich, dass die durchschnittliche Parasitendichte (geometrischer Mittelwert) mit steigendem Alter ebenfalls stetig anstieg. So hatte die durchschnittliche Parasitämie bei den zum Zeitpunkt der Rekrutierung unter einjährigen Patienten den niedrigsten Wert, während bei den über vierjährigen Patienten das Maximum erreicht wurde. Die durchschnittliche axilläre Temperatur (Median) war bei den unter einjährigen Patienten am höchsten, änderte sich in den Altersklassen der Ein- bis

Zweijährigen unwesentlich, sank dann in der Gruppe der Dreijährigen, um schließlich bei den über dreijährigen Patienten den niedrigsten Wert zu erreichen. Die Altersgruppen unterschieden sich bezüglich der Variablen Geschlecht, Parasitendichte und axillärer Temperatur jedoch nicht signifikant voneinander. Lediglich hinsichtlich des Hämoglobin-Wertes traten zwischen den einzelnen Altersgruppen signifikante Unterschiede auf ($P < 0{,}0001$). Der Hämoglobin-Gehalt (Median) hatte in der Altersklasse der Einjährigen den niedrigsten Wert, stieg dann kontinuierlich an und erreichte bei den über dreijährigen Patienten den höchsten Wert. Bei einer weiteren Altersklassifikation wird deutlich, dass sich die Hämoglobin-Konzentration der unter dreijährigen Patienten mit 7,9 g/dl signifikant ($P < 0{,}0001$) vom Wert der über Dreijährigen mit 8,8 g/dl unterschied.

Tabelle 3.1.2.: Altersverteilung der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Rekrutierung

	≤ 11 Mo.	12-23 Mo.	24-35 Mo.	36-47 Mo.	48-60 Mo.	*P*-Wert*
Anzahl Patienten (*n*)	23	70	53	78	91	
Weiblich (%)	52,2	55,7	49,1	51,3	48,4	0,91
Parasitendichte (/µl; geometrischer Mittelwert, Bereich)	16.820 [1886-105.263]	26.518 [3354-105.641]	28.884 [80-333.333]	30.830 [1800-105.641]	32.765 [880-173.846]	0,07
Axill. Temperatur (°C, Median, Bereich)	38,8 [37,5-39,4]	38,6 [37,5-39,4]	38,7 [36,4-39,4]	38,4 [37,5-39,4]	38,2 [37,5-39,4]	0,12
Hämoglobin-Gehalt (g/dl; Median, Bereich)	8,3 [5,7-10,8]	7,4 [5,2-11,5]	7,9 [5,3-11,3]	8,5 [5,0-12,9]	9,0 [5,4-12,5]	0,0001

* Kruskal-Wallis-H-Test, bei Geschlecht *Chi²-Test*

3.2. Anzahl der Besuche und Verteilung über den Beobachtungszeitraum

Im Zeitraum von November 2000 bis November 2001 besuchten die 315 Kinder der Studienpopulation insgesamt 5309-mal das BHC, wobei die niedrigste Anzahl an Besuchen bei 10, die höchste Anzahl bei 25 Besuchen pro Kind lag. Die mittlere Besuchsanzahl (Median) betrug 17 Besuche (Abbildung 3.2.1.). Es blieben 18 der 315 Patienten während des Beobachtungszeitraums ohne klinische Malaria-Attacke.

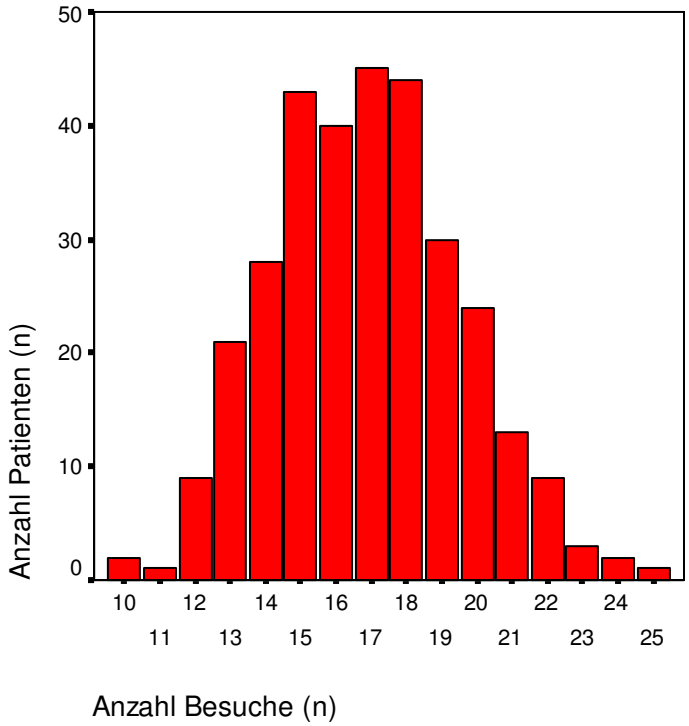

Abbildung 3.2.1. Anzahl der Besuche der Studienpopulation

Es war eine signifikante Häufung der Besuche in der Regenzeit von Mai bis Oktober 2001 gegenüber der Trockenzeit von November 2000 bis April 2001 zu beobachten ($P < 0{,}0001$, Abbildung 3.2.2).

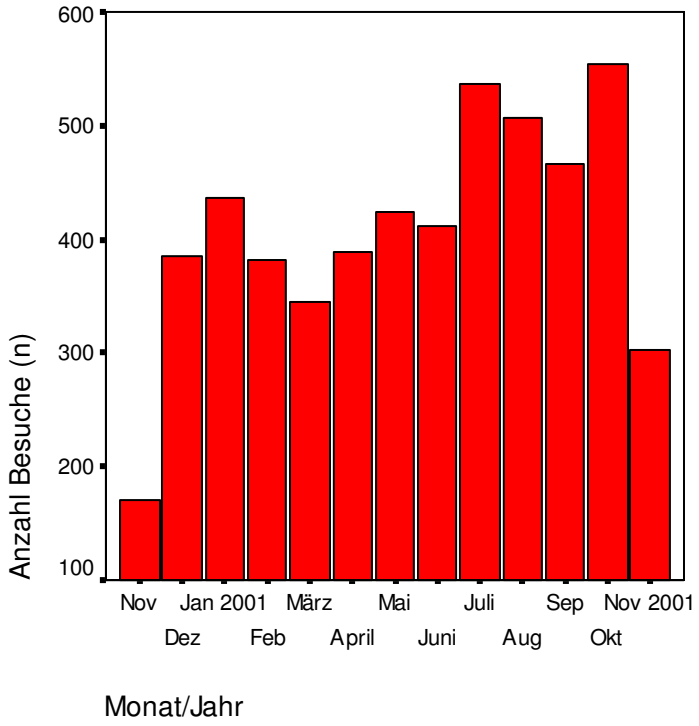

Abbildung 3.2.2.: Verteilung der Besuche über den Beobachtungszeitraum

3.3. Parasitologische und klinische Parameter im Zeitraum von November 2000 bis November 2001

3.3.1. Parasitämie

Im Zeitraum von November 2000 bis November 2001 waren bei 5309 Besuchen insgesamt 3212 Fälle (60,5%) parasitämisch. Die durchschnittliche Parasitendichte (geometrischer Mittelwert) betrug dabei 382/µl (Bereich: 14-1.624.000), bei den 836 Malariafällen 9029/µl. In der Regenzeit war der Anteil der parasitämischen Fälle mit 72,3% signifikant größer als in der Trockenzeit mit 47,1% ($P < 0{,}0001$). Von den 3212 parasitämischen Fällen hatten 2471 eine Parasitendichte unter 2000/µl. Von diesen hatten 11,3% eine klinische Malaria tropica. Es wiesen 681 Besuche (21,2%), die sich auf 268 Patienten verteilten, eine Parasitämie von 2000-200.000/µl auf. Der Anteil an klinischer Malaria tropica betrug hier 87,1%. Schließlich hatten 53 Patienten in 60 Fällen (1,9%) eine Parasitendichte ≥ 200.000/µl mit einem hundertprozentigen Anteil an klinischer Malaria tropica. Mit steigender Anzahl der Malaria-Episoden von Patienten vergrößerte sich auch der Anteil der asymptomatischen Parasitämie, jedoch nicht signifikant ($P = 0{,}01$, siehe Tabelle 3.3.1.).

Tabelle 3.3.1.: Anteil von Malaria-Episoden mit Fieber

Anzahl Malaria-Episoden	Anzahl Patienten insgesamt	Anzahl Malaria-Episoden insgesamt	Anteil Malaria-Episoden mit Fieber (%)
1	44	44	38 (86,4)
2	90	180	160 (88,9)
3	79	237	215 (90,7)
4	54	216	187 (86,6)
5	23	115	93 (80,9)
6	5	30	24 (80)
7	2	14	10 (71,4)

3.3.2. Axilläre Temperatur

Die durchschnittliche axilläre Temperatur (Median) bei allen 5309 Fällen im Beobachtungszeitraum betrug 36,6°C (Bereich: 35,1-41,0°C). Bei 1001 Fällen (18,9%) trat Fieber (axilläre Temperatur ≥ 37,5°C) auf, davon wurden 727 (72,6%) durch Malaria verursacht. In der Regenzeit war der Anteil der febrilen Fälle mit 24,4% signifikant größer als in der Trockenzeit mit 11,5% ($P < 0{,}0001$). Bei den 836 Malaria-Episoden war der Anteil mit Fieber bei Kindern unter 3 Jahren mit 92,6% signifikant höher als 83,8% bei Kindern ≥ 3 Jahre ($P < 0{,}0001$).

3.3.3. Hämoglobin-Konzentration

Die durchschnittliche Hämoglobin-Konzentration (Median) bei allen 5309 Fällen im Beobachtungszeitraum betrug 10,3 g/dl (Bereich: 3,7-15,4 g/dl). Die 836 Episoden mit symptomatischer *Plasmodium falciparum*-Infektion hatten mit 9,8 g/dl (Bereich: 5,1-13,7 g/dl) einen signifikant niedrigeren Hb-Gehalt ($P < 0{,}0001$) als die übrigen Beobachtungen ohne klinische Malaria tropica ($n = 4473$) mit 10,4 g/dl (Bereich: 3,7-15,4 g/dl). Eine Anämie (Hämoglobin-Konzentration < 11 g/dl) lag bei 68,4% aller Besuche vor. In der Regenzeit war der Anteil der anämischen Fälle mit 70,3% signifikant größer als in der Trockenzeit mit 64,7% ($P < 0{,}0001$). Der Anteil der Anämie bei Fällen mit klinischer Malaria tropica war mit 77,2% signifikant höher als der Anteil von 66,8% bei Besuchen ohne symptomatische *Plasmodium falciparum*-Infektion ($P < 0{,}0001$). Bei den 836 Malaria-Episoden war der Anteil mit Anämie bei Kindern unter 3 Jahren mit 88% signifikant höher als 71,1% bei Kindern ≥ 3 Jahre ($P < 0{,}0001$).

Hingegen hatte die unterschiedliche Anzahl der Malaria-Episoden von Patienten keinen signifikanten Einfluss auf den Anteil der Anämie (siehe Tabelle 3.3.3.).

Tabelle 3.3.3.: Anteil von Malaria-Episoden mit Anämie

Anzahl Malaria-Episoden	Anzahl Patienten insgesamt	Anzahl Malaria-Episoden insgesamt	Anteil Malaria-Episoden mit Anämie (%)
1	44	44	37 (84,1)
2	90	180	137 (76,1)
3	79	237	185 (78,1)
4	54	216	163 (75,5)
5	23	115	93 (80,9)
6	5	30	18 (60)
7	2	14	12 (85,7)

3.4. Symptomatische Infektionen mit *Plasmodium falciparum* im Zeitraum von November 2000 bis November 2001

Von allen 3212 parasitämischen Fällen trat in 727 Episoden (22,6%) Fieber und somit eine klinische Malaria tropica auf. Des Weiteren wiesen von 2485 parasitämischen aber afebrilen Fälle 109 Fälle eine Parasitendichte von ≥ 5000 Parasiten/µl auf und wurden nach den Einschlusskriterien dieser Studie ebenfalls als symptomatische *Plasmodium falciparum*-Infektionen betrachtet. Die Gesamtzahl der klinischen Malaria tropica-Episoden im Zeitraum von November 2000 bis November 2001 belief sich auf 836, in denen eine Behandlung mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin durchgeführt wurde. In der Regenzeit erkrankte mit 23,7% ein signifikant höherer Anteil der Fälle an klinischer Malaria tropica als in der Trockenzeit mit 9,4% ($P < 0{,}0001$). Eine deutliche Häufung war insbesondere in den Monaten Juli bis Oktober zu beobachten. Die durchschnittliche Anzahl symptomatischer Infektionen mit *Plasmodium falciparum* bei der gesamten Studienpopulation betrug in der Trockenzeit von November 2000 bis April 2001 33 Fälle pro Monat (Median); der niedrigste Wert wurde im März 2001 mit nur 18 Episoden (Median) registriert. In der Regenzeit von Mai 2001 bis Oktober 2001 lag dieser Wert mit 113 Malaria-Attacken pro Monat mehr als dreimal so hoch; vor allem in den Monaten Juli (128), August (129) und Oktober (131) erkrankten die Kinder gehäuft an klinischer Malaria tropica (siehe Abbildung 3.4.1.).

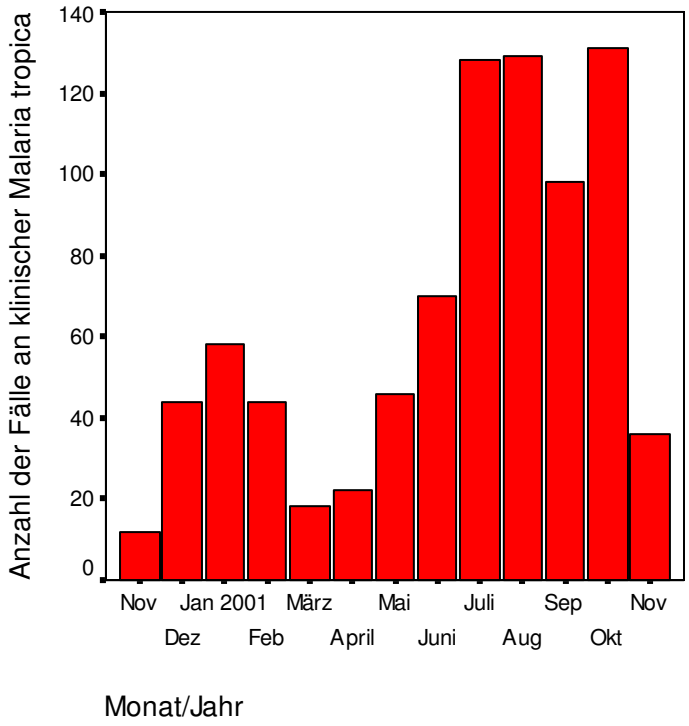

Abbildung 3.4.1.: Anzahl der Fälle an klinischer Malaria tropica

Die 836 symptomatischen *Plasmodium falciparum*-Infektionen verteilten sich auf 297 Patienten; bei 18 Patienten lag im Zeitraum von November 2000 bis November 2001 keine klinische Malaria vor. Die 315 Patienten erkrankten im Beobachtungszeitraum durchschnittlich dreimal (Median) an Malaria, wobei das Minimum bei einer Infektion, das Maximum bei sieben Infektionen lag. In der Trockenzeit von November 2000 bis April 2001 hatten 159 Patienten insgesamt 198 Malaria-Episoden. Hingegen verzeichneten in der Regenzeit von Mai bis Oktober 285 Patienten 602 Malaria-Episoden und unterschieden sich damit signifikant von der Trockenzeit ($P < 0{,}0001$).

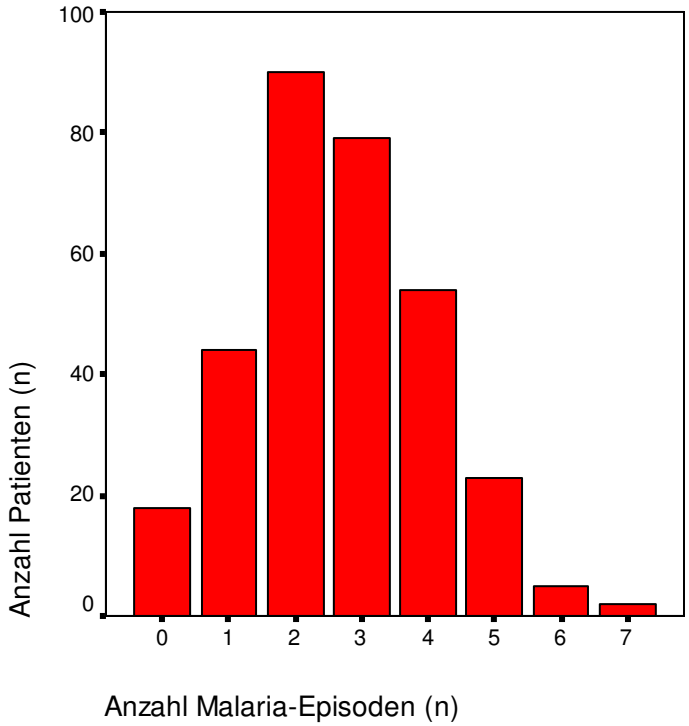

Abbildung 3.4.2.: Häufigkeit der Malaria-Episoden

3.4.1. Einfluss von Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Rekrutierung auf Anzahl der Episoden mit klinischer Malaria

Patienten mit vier oder mehr nachfolgenden Malaria-Episoden wiesen zum Zeitpunkt der Rekrutierung einen signifikant geringeren Hämoglobin-Wert (P = 0,009) auf als solche mit keiner ohne nur einer symptomatischen *Plasmodium falciparum* -Infektion (Tabelle 3.4.1.). Bezüglich des Geschlechts, des Alters, der axillären Temperatur und der Parasitendichte zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl von Malariaepisoden gefunden.

Tabelle 3.4.1.: Einfluss von Charakteristika der Studienpopulation (n = 315) zum Zeitpunkt der Rekrutierung auf Anzahl der Episoden mit klinischer Malaria

Anzahl der Episoden mit klinischer Malaria	**0-1**	**2**	**3**	**≥ 4**
Patientenzahl (%)	62 (19,7)	90 (28,6)	79 (25,1)	84 (26,7)
Weiblich (%)	30 (48,4)	49 (54,4)	39 (49,4)	43 (51,2)
Alter (Monate; Median, Bereich)	36 (6-60)	32 (6-58)	36 (7-59)	36 (6-60)
Axilläre Temperatur (°C, Median, Bereich)	38,4 (37,5-39,4)	38,4 (37,5-39,4)	38,5 (36,4-39,4)	38,3 (37,5-39,4)
Parasitendichte (/µl; geometrischer Mittelwert, Bereich)	28.843 (880-114.286)	28.846 (2640-106.791)	24.705 (80-232.421)	32.806 (1800-333.333)
Hb (g/dl; Median, Bereich)	8,8 (5,3-12,9)	8,2 (5,0-12,5)	8,6 (5,4-11,9)	8,2 (5,3-11,8)*

* Signifikanter Unterschied zum entsprechenden Wert für Gruppe mit 0-1 Episoden ($P < 0,05$)

3.5. Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin

3.5.1. Verlaufskontrolle

Von den insgesamt 836 mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelten Malariaepisoden konnten 714 Fälle am Tag 7 nachbeobachtet werden. Keine Berücksichtigung fanden Fälle, die am Tag 7 nicht zur Verlaufskontrolle erschienen (*n* = 17), ohne Behandlungsindikation zu früh (*n* = 18) bzw. zu spät erschienen (*n* = 87). Es waren 307 Fälle für die Analyse an Tag 28 zulässig. Nicht berücksichtigt wurden Fälle, die komplett an Tag 28 fehlten (*n* = 108), ohne Behandlungsindikation zu früh kamen (*n* = 193) bzw. zu spät erschienen (*n* = 106). Die vollständige klinische und parasitologische Verlaufskontrolle absolvierten demnach 85% an Tag 7 sowie 36% an Tag 28. Schwere Nebenwirkungen der Therapie traten nicht auf. Die 307 an Tag 7 und Tag 28 erschienenen Fälle verteilen sich auf 206 Patienten; 130 Patienten erkrankten jeweils einmal an Malaria, 54 Patienten zweimal, 19 Patienten dreimal sowie drei Patienten viermal.

3.5.2. Therapieausgang

3.5.2.1. Therapieausgang an Tag 7

Von den insgesamt 714 zur Verlaufskontrolle an Tag 7 erschienenen Besuchen hatten 64 Fälle (9%) Fieber, bei 34 von ihnen lag eine Parasitämie vor. Zusätzlich lag in 2 Fällen die Parasitämie über 5000/µl. Diese 36 Malaria-Episoden entsprechen einem frühen Therapieversagen (ETF) von 5%. Insgesamt hatten 368 Fälle (51,5%) an Tag 7 eine Parasitämie, 332 von ihnen jedoch ohne Fieber. Es erfüllten 678 Fälle (95%) die Kriterien für einen klinischen Therapieerfolg (ACR) an Tag 7.

3.5.2.2. Therapieausgang an Tag 28

An Tag 28 hatten 67 der 307 (21,8%) zur Verlaufskontrolle erschienenen Besuche Fieber, bei 53 von ihnen lag eine Parasitämie vor. Zusätzlich lag in 7 Fällen die Parasitämie über 5000/µl. Diese 60 Malaria-Episoden entsprechen einem späten Therapieversagen (LTF) von 19,5%, das Gesamttherapieversagen (ETF + LTF) betrug somit 31,3%. Insgesamt hatten 155 Fälle (50,5%) an Tag 28 eine Parasitämie, 102 von ihnen jedoch ohne Fieber. Es erfüllten 211 Fälle (68,7%) die Kriterien für einen klinischen Therapieerfolg (ACR) an Tag 28. (siehe Abbildung 3.5.2.2)

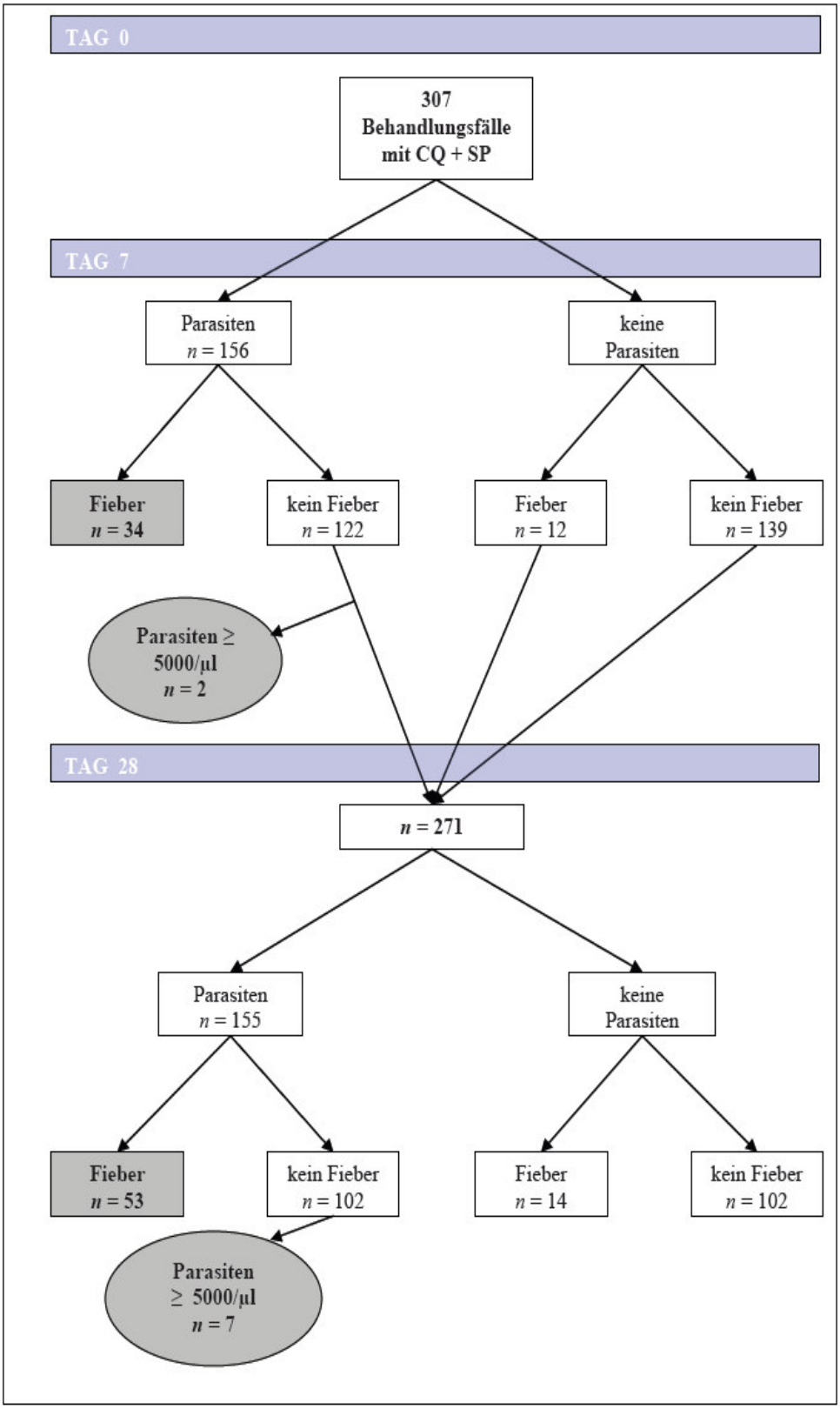

Abbildung 3.5.2.2.: Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin

3.5.2.3. Therapieausgang nach WHO-Klassifikation 2002

Gemäß den modifizierten WHO-Kriterien von 2002 lag bei 60 Fällen (19,5%) ein spätes klinisches Therapieversagen (LCTF) vor, 95 Fälle (30,9%) hatten ein spätes parasitologisches Therapie-versagen (LPTF). Das Gesamttherapieversagen (ETF + LCTF + LPTF) belief sich somit auf 191 Fälle (62,2%). In 116 Fällen (37,8%) lag ein klinischer und parasitologischer Therapieerfolg (ACPR) vor.

3.6. Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg der Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin

3.6.1. Einfluss von klinischen und parasitologischen Parametern an Tag 0 auf den Therapieerfolg

Von 206 Patienten mit Erstbehandlung durch Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin sowie vollständiger Verlaufskontrolle an Tag 7 und 28 verzeichneten 149 einen klinischen Therapieerfolg (ACR) an Tag 28. Die Kinder mit ACR waren signifikant älter (P = 0,02) als diejenigen mit frühem Therapieversagen (ETF, siehe Tabelle 3.6.1.). Das Risiko, ein Therapieversagen (ETF + LTF) zu entwickeln, war bei Fällen unter 3 Jahren (n = 79) mit 38% 1,6-fach so hoch wie bei älteren Kindern (n = 127) mit 21,3% [RR: 1,6; 95% KI = 1,1-2,2; P = 0,009]. Die initiale Parasitendichte der ACR-Fälle war signifikant niedriger (P < 0,0001) als bei den Fällen mit nachfolgendem späten Therapieversagen (LTF). Bei einer initialen Parasitendichte von ≥ 50.000 /µl (n = 60) war das Risiko für ein Therapieversagen (ETF + LTF) mit 45% ungefähr doppelt so hoch wie bei niedrigerer Parasitämie (n = 146) mit 20,5% [RR: 2,1; 95% KI = 1,4-3,2; P = 0,0001]. Mit steigender Parasitendichte erhöhte sich insbesondere der Anteil des späten Therapieversagens (LTF). So war das Risiko für ein spätes Therapieversagen bei einer initialen Parasitendichte von ≥ 5000/µl (n = 139) mit 20,9% ungefähr dreimal so hoch wie bei geringerer Parasitendichte (n = 67) mit 6% [RR: 3,0; 95% KI = 1,2-7,7; P = 0,006]. Das Geschlecht, die initiale axilläre Temperatur sowie der initiale Hämoglobin-Gehalt hatten keinen Einfluss auf den Therapieausgang.

Tabelle 3.6.1.: Einfluss von klinischen und parasitologischen Parametern an Tag 0 auf Therapieerfolg

Parameter	ACR	ETF	LTF
Anzahl Patienten (n)	149	24	33
Weiblich (%)	54,4	54,2	45,5
Alter Tag 0 (Monate; Median, Bereich)	45 (10-71)	29 (14-61)*	43 (14-68)
Parasitendichte Tag 0 (/µl; geometrischer Mittelwert, Bereich)	5691 (16-804.000)	5921 (16-320.000)	26.044 (77-190.400)
Axill. Temperatur Tag 0 (°C, Median, Bereich)	37,5 (35,4-40)	37,9 (36-40)	37,9 (35,9-40)
Hb Tag 0 (g/dl; Median, Bereich)	10,0 (5,1-13,0)	9,8 (5,8-12,9)	10,5 (7,3-12,8)

* Signifikanter Unterschied zum entsprechenden Wert für ACR ($P < 0,05$)

3.6.2. Einfluss der Saisonalität auf Therapieerfolg

Zwischen der Trockenzeit von November 2000 bis April 2001 und der Regenzeit von Mai 2001 bis Oktober 2001 bestand ein signifikanter Unterschied im Therapieausgang gemäß der WHO-Klassifikation von 1996 (Tabelle 3.6.2.). So war das Risiko, in der Regenzeit ein Therapieversagen (ETF + LTF) zu entwickeln, um das Sechsfache gegenüber der Trockenzeit erhöht [RR: 6,4; 95% KI = 2,7-15,4; $P < 0,0001$]. Während der Anteil des Therapieversagens (ETF + LTF) in der Trockenzeit 6,5% betrug, stieg dieser in der Regenzeit auf 39,1%, dabei erhöhte sich insbesondere der Anteil des späten Therapieversagens (LTF, Tabelle 3.6.2.). Das Risiko, an Tag 28 ein LTF zu entwickeln, war in der Regenzeit sogar um den Faktor 26 größer als in der Trockenzeit [RR: 18,6; 95% KI = 3,6-131,1; $P < 0,0001$].

Tabelle 3.6.2.: Einfluss der Saisonalität auf Therapieerfolg

Parameter	**Trockenzeit November 2000 – April 2001**	**Regenzeit Mai 2001 – Oktober 2001**
Fallzahl (*n*)	77	228
Frühes Therapieversagen (ETF; %)	4 (5,2)	30 (13,1)
Spätes Therapieversagen (LTF; %)	1 (1,3)	59 (25,9)*
Therapieerfolg Tag 28 (ACR; %)	72 (93,5)	139 (61)*

* Signifikanter Unterschied zum entsprechenden Wert für Trockenzeit ($P < 0{,}05$)

3.6.3. Einfluss von Erst- und Mehrfachtherapie auf Therapieerfolg

Bei allen erstmalig mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelten Fällen (n = 206) war der Therapieerfolg (ACR) an Tag 28 mit 72,3% gegenüber 61,4% größer als bei allen Fällen mit zweiter oder mehrfacher Behandlung (n = 101); jedoch besteht keine Signifikanz (P = 0,076). Bei den mehrfach therapierten Fällen besteht jedoch mit 26,7% gegenüber 16% bei den erstmalig therapierten Fällen ein signifikant höheres Risiko, ein spätes Therapieversagen (LTF) zu entwickeln [RR: 1,3; 95% KI = 1,0-1,6; P = 0,03, Tabelle 3.6.3.]. Diejenigen Patienten, die bereits beim ersten Therapieversuch mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin ein Therapieversagen (ETF oder LTF) aufwiesen, hatten mit 44,4% gegenüber 37,3% bei Patienten mit initialem Therapieerfolg eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines erneuten Therapieversagens. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (P = 0,6).

Tabelle 3.6.3: Einfluss von Erst- und Mehrfachtherapie auf Therapieerfolg (n = 307)

Parameter	1. CQ-SP-Therapie	≥ 2. CQ-SP-Therapie
Fallzahl (n)	206	101
Frühes Therapieversagen (ETF, %)	24 (11,7)	12 (11,9)
Spätes Therapieversagen (LTF; %)	33 (16)	27 (26,7)*
Therapieerfolg Tag 28 (ACR; %)	149 (72,3)	62 (61,4)

* Signifikanter Unterschied zum entsprechenden Wert für 1. CQ-SP-Therapie ($P < 0,05$)

3.7. Hämatologische Erholung

3.7.1. Hämatologische Erholung an Tag 7 nach Therapiebeginn

Der Anteil an Anämie bei allen zur Verlaufskontrolle an Tag 7 erschienenen Fällen (n = 714) betrug 77,2% an Tag 0 sowie 82,6% an Tag 7. Der Hämoglobin-Gehalt verringerte sich von Tag 0 bis Tag 7 um durchschnittlich 0,2 g/dl. Bei einem frühen Therapieversagen (ETF) bis Tag 7 sank der durchschnittliche Hämoglobin-Wert (Median) von initial 9,8 (Bereich: 5,8-12,9) g/dl um 0,9 g/dl auf 8,9 (4,6–12,1) g/dl. Hingegen betrug der Abfall der Hämoglobin-Konzentration bei den Fällen mit Therapieerfolg (ACR) an Tag 7 nur 0,2 g/dl (Abbildung 3.7.1.), jedoch lag kein signifikanter Unterschied vor (P = 0,15).

Bei Betrachtung aller aparasitämischen Fälle (n = 346) an Tag 7 zeigte sich ein Hämoglobin-Abfall von 9,8 (5,1–13,1) g/dl um 0,1 g/dl auf 9,7 (4,2–13,6) g/dl, während bei allen anderen Besuchen mit Parasitämie (n = 368) der Hämoglobin-Wert von 9,9 (5,1–13,6) g/dl um 0,4 g/dl auf 9,5 (4,6–13,2) g/dl sank (P = 0,15).

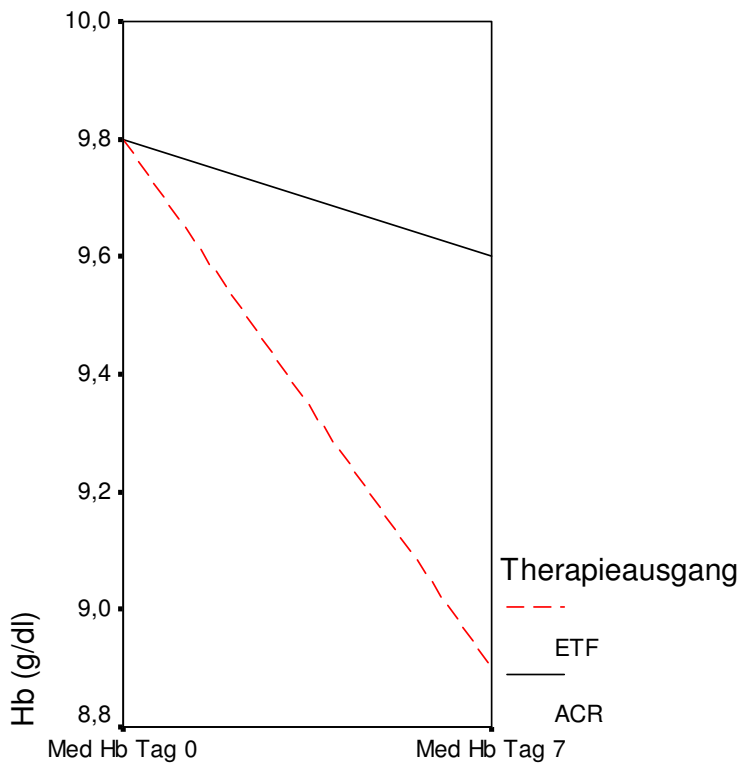

Abbildung 3.7.1.: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Therapieerfolg (ACR) vs. ETF Tag 7 nach Therapie

3.7.2. Hämatologische Erholung an Tag 28 nach Therapiebeginn

Der Anteil an Anämie bei allen zur Verlaufskontrolle an Tag 7 und 28 erschienenen Fällen (n = 307) betrug 80,8% an Tag 0, 83,1% an Tag 7 sowie 67,9% an Tag 28. Die Hämoglobin-Konzentration erhöhte sich von Tag 0 der Therapiegabe bis Tag 28 nach Therapiebeginn um 0,5 g/dl. Hierbei betrug bei den Fällen, die bis Tag 28 ein spätes Therapieversagen zu verzeichnen hatten, der durchschnittliche Hämoglobin-Gehalt (Median) initial 9,8 (Bereich: 7,3–12,8) g/dl, sank an Tag 7 auf 9,3 (6,3–11,9) g/dl und stieg bis Tag 28 auf 10,2 (6,7–12,8) g/dl. Bei den Fällen, die an Tag 28 einen Therapieerfolg (ACR) erzielten, erniedrigte sich der Hämoglobin-Wert von 10,0 (5,1–13,3) g/dl an Tag 0 auf 9,9 (6,5–13,6) g/dl an Tag 7, um an Tag 28 auf 10,6 (6,9–14,0) g/dl zu steigen. Insgesamt belief sich die Hämoglobin-Erholung bei den erfolgreich therapierten Fällen (ACR) also auf 0,6 g/dl (Abbildung 3.7.2.1.) und unterschied sich damit signifikant (P = 0,001) vom Hämoglobin-Anstieg (0,4 g/dl) der späten Therapieversager.

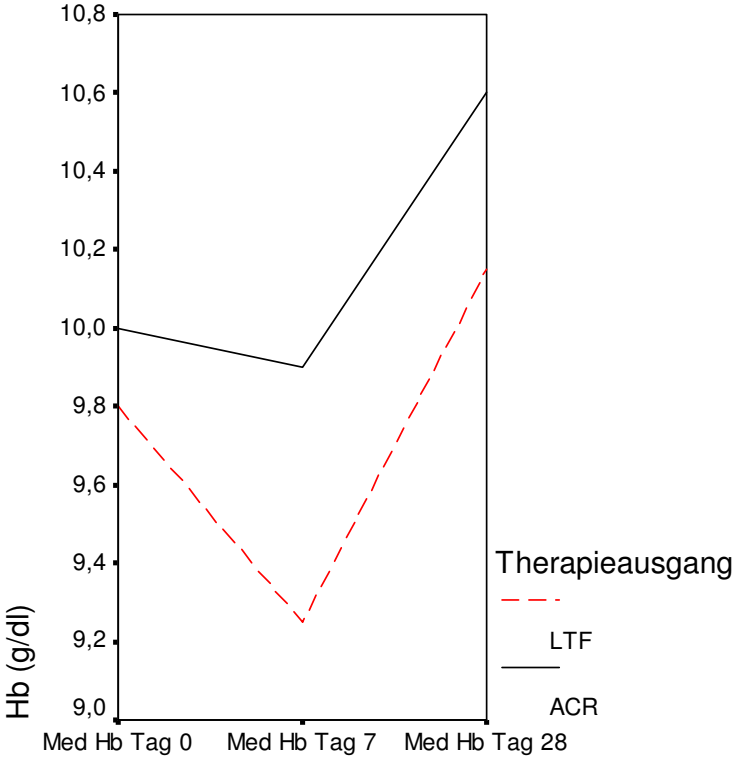

Abbildung 3.7.2.1.: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Therapieerfolg (ACR) vs. LTF Tag 28 nach Therapie

Eine weitere Einteilung der Patienten (Tabelle 3.7.2) zeigte, dass Fälle mit positiver Parasitämie ohne Fieber an Tag 7 und nachfolgendem späten Therapieversagen bis Tag 28 nur einen Hämoglobin-Anstieg von 0,3 g/dl erzielten, während solche mit positiver Parasitämie an Tag 7 und Tag 28 ohne klinische Malaria eine Hämoglobin-Erholung von 0,7 g/dl aufwiesen. Patienten, bei denen weder an Tag 7 noch an Tag 28 Fieber oder Parasiten registriert wurden, verzeichneten eine Steigerung der Hämoglobin-Konzentration um 0,8 g/dl.

Tabelle 3.7.2.: Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von Therapieausgang Tag 7 + 28 nach Therapie

Parameter	**Parasiten Tag 7 + klinische Malaria Tag 28**	**Parasiten Tag 7 + 28 ohne klinische Malaria**	**Keine Parasiten, Kein Fieber Tag 7 + 28**
Fallzahl (*n*)	36	43	58
Hb Tag 0 (g/dl; Median, Bereich)	9,8 (7,8-12,4)	10,0 (5,7-12,2)	9,9 (6,2-13,0)
Hb Tag 7 (g/dl; Median, Bereich)	9,2 (7,1-11,4)	10,1 (6,6-11,5)	9,9 (7,0-13,6)
Hb Tag 28 (g/dl; Median, Bereich)	10,1 (7,6-11,6)	10,7 (7,3-12,7)	10,7 (7,6-13,9)

3.8. Vergleich des Therapieerfolges von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin mit Chloroquin

Die erstmalig mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelten und zur Verlaufskontrolle an Tag 7 erschienenen Patienten (n = 251) verzeichneten an Tag 7 einen Therapieerfolg von 94%. Dieselben Patienten, die zur Verlaufskontrolle an Tag 7 der Chloroquin-Studie kamen, hatten mit 93,4% nur einen unwesentlich geringeren Therapieerfolg (ACR). Ein Vergleich der initialen Behandlung mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin (n = 251) mit der Chloroquin-Therapie bei denselben Patienten (n = 228) an Tag 7 ergab keinen signifikanten Unterschied (P = 0,832) zwischen den Therapien. So betrug der Anteil der Patienten, die bei Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin, nicht aber bei Chloroquin-Monotherapie einen Therapieerfolg erzielten, 5,3% und war damit im Vergleich zu 4,4% derer, die nur mit Chloroquin, aber nicht mit Kombinationstherapie erfolgreich behandelt wurden, nur unbedeutend höher.

4. Diskussion

4.1. Häufigkeit und Schwere der Malariaepisoden im Beobachtungszeitraum

Die 315 Patienten der Studienkohorte erkrankten im Beobachtungszeitraum von November 2000 bis November 2001 durchschnittlich 3-mal (Median) an Malaria. Dieser Wert entspricht in etwa den Ergebnissen einer Studie im Kassena-Nankana-Distrikt in Nord-Ghana (Baird *et al.*, 2002). Die 836 Malariafälle hatten im Vergleich zu den Fällen ohne klinische Malaria einen signifikant höheren Anteil der Anämie und einen signifikant niedrigeren Hämoglobin-Gehalt. Die durchschnittliche Parasitendichte (geometrischer Mittelwert) der Malariafälle bei der zuvor durchgeführten Chloroquin-Therapiestudie war mit 28.184/µl deutlich höher als bei den mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelten Malariafällen (Ehrhardt *et al.*, 2002).

Parasitologische und klinische Charakteristika der vorliegenden Kohorte unterlagen einer ausgeprägten Saisonalität. Sowohl der Anteil der Parasitämie, der Anteil an Fieber als auch der Anteil der Anämie erreichten in der Regenzeit signifikant höhere Werte als in der Trockenzeit. Ebenso traten in der Regenzeit signifikant mehr Erkrankungsfälle an Malaria auf als in der Trockenzeit. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einer Studie, die zwischen 1990 und 1991 im Kassena-Nankana-Distrikt in Nordghana durchgeführt wurde (Binka *et al.*, 1994).

4.2. Parasitologischer und klinischer Therapieausgang

Die Ergebnisse dieser Studie deuten mit einem Therapieversagen von 5% (ETF) an Tag 7 beziehungsweise 31,3% (ETF+LTF) an Tag 28 auf eine sehr geringe therapeutische Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin hin.

Die Mehrzahl der existierenden Studien mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin sind aufgrund einer nur 14-tägigen Verlaufskontrolle nur eingeschränkt mit der vorliegenden Studie vergleichbar. Es existieren hingegen nur wenige Studien, die eine Verlaufskontrolle bis Tag 28 durchführten. In Gambia betrug nach Behandlung mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin der Anteil der Parasitämie an Tag 7 und Tag 28 nur 1,5 beziehungsweise 5,0% verglichen mit 50,8% beziehungsweise 50,5% in der vorliegenden Studie (Bojang *et al.*, 1998). Gemäß einer Studie in Uganda, wo Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin Mittel der ersten Wahl sind, war der Anteil des Gesamttherapieversagens (ETF + LPTF+LCTF) an Tag 28 mit 22,8% deutlich geringer als 62,2% in dieser Studie (Checchi *et al.*, 2004).

Eine weitere Studie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin in Uganda ergab jedoch eine an Tag 14 mit 92% ähnlich hohe Therapieerfolgsrate (ACR) wie an Tag 7 (95%) in der

vorliegenden Studie. Auch der Anteil der parasitämischen Fälle (48% vs. 50,5%) entsprach in etwa den Ergebnissen dieser Studie (Talisuna *et al.,* 2004).

Äußerst hoch war in der vorliegenden Studie außerdem der Anteil der Fälle mit asymptomatischer Parasitämie. So waren von allen Besuchen mit Therapieerfolg (ACR) an Tag 7 332 Fälle (49%) parasitämisch. Gemäß den WHO-Kriterien von 2002 betrug also der Therapieerfolg (ACPR) an Tag 7 nur 48,5%. An Tag 28 wiesen 95 (45%) der 211 Fälle, die als Therapieerfolg (ACR) gewertet wurden, Parasiten auf. Bei Anwendung der WHO-Kriterien von 2002 besteht also ein Therapieerfolg (ACPR) von 37,8%.

Ein hoher Anteil an asymptomatischen aber parasitämischen Fällen birgt - da häufig mit Anämie assoziert - ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Somit besteht auch ein potenziell höheres Risiko, Bluttransfusionen zu benötigen und damit einer erhöhten Infektionsgefahr für HIV ausgesetzt zu sein. Schließlich dienen asymptomatische Parasitenträger auch als Infektionsreservoir für unzureichend behandelte Patienten (Greenwood *et al*., 1987a; Greenwood *et al*., 1987b; White *et al*., 1999).

Das Risiko eines frühen Therapieversagens (ETF) beziehungsweise eines Gesamttherapie-versagens sank mit zunehmendem Alter, was darauf hindeutet, dass die Semi-Immunität einen Beitrag zur Parasitenentfernung und klinischen Besserung lieferte. Hohe initiale Parasitämie war ein zusätzlicher Risikofaktor für ein Gesamttherapieversagen (ETF + LTF) und für ein spätes Therapieversagen (LTF).

Immunmechanismen könnten bei der beobachteten Diskrepanz zwischen klinischer und parasitologischer Antwort eine Rolle gespielt haben. Ein derartiger Einfluss dürfte bei einem höheren Anteil von Semi-Immunität, also in Gebieten mit hoher Transmission, noch entscheidender sein.

Das Risiko, ein Therapieversagen (ETF + LTF), insbesondere ein spätes Therapieversagen zu entwickeln, war in der Regenzeit deutlich größer als in der Trockenzeit. Dies ist vermutlich auf eine höhere Reinfektionsrate in der Regenzeit zurückzuführen, was weiter unten (4.4) ausführlich diskutiert wird.

Weiterhin zeigte sich, dass bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum dieser Studie mehrmals behandelt wurden, die initiale Therapie mit CQ-SP erfolgreicher war als weitere Therapien mit dieser Kombination; insbesondere stieg bei weiteren Therapien der Anteil des späten Therapieversagens (LTF). Hieraus lässt sich die Entwicklung einer Resistenz gegenüber der Kombination von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin vermuten.

Nur wenige Studien haben die Wirkung einer wiederholten Therapie in Afrika untersucht. In Tansania wurden Patienten, die 7-28 Tage nach der Behandlung mit Sulfadoxin-Pyrimethamin

ein Therapieversagen verzeichneten erneut mit Sulfadoxin-Pyrimethamin therapiert (Mutabingwa *et al.*, 2001). Das Risiko eines parasitologischen Versagens an Tag 7 stieg von 45% bei der ersten Therapie auf 61% bei der zweiten Behandlung. Bei jedem einzelnen Patienten führt ein erhöhter Anteil an Therapieversagen zu einer größeren Anzahl von klinischen Malaria-Attacken und wahrscheinlich zu erhöhten Inzidenzen von Anämie und einem schweren Verlauf der Infektion (Zucker *et al.*, 1996). Für die Gesamtpopulation kann ein Anstieg des Therapieversagens zur Selektion von medikamentenresistenten *Plasmodium falciparum*-Stämmen und damit zur Ausbreitung der Medikamentenresistenz führen.

4.3. Hämoglobin-Erholung

Die hämatologische Erholung wird als ein weiterer Indikator des Wechsels des Medikamentes der ersten Wahl angesehen (Bloland & Ettling, 1999).

Einige Studien in Ostafrika belegten, dass die hämatologische Erholung durch eine wirksame Knochenmarksantwort mehr von der vollständigen Parasitenelimination als von der klinischen Antwort abhängig ist (Keuter *et al.,* 1992; Bloland *et al.*, 1993).

Im Gegensatz dazu zeigte Verhoeff *et al.* (Verhoeff *et al*, 1997), dass nach Therapie mit Sulfadoxin-Pyrimethamin ein signifikanter Hämoglobin-Anstieg bis Tag 14 sowohl bei parasitologischem Erfolg (0,67 g/dl) als auch bei parasitologischem Versagen (0,79 g/dl) vorlag. Mehrere Studien zeigten außerdem, dass die Behandlung mit Sulfadoxin-Pyrimethamin eine signifikant bessere hämatologische Heilung erzielt als die Chloroquin-Therapie (Bloland *et al.*, 1993; van Hensbroek *et al.*, 1995; Kazadi *et al.*, 2003).

Ein Vergleich der hämatologischen Heilung zwischen der Therapie mit Chloroquin und der Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin in Tamale gestaltet sich unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Verlaufskontrolle bis Tag 14 beziehungsweise bis Tag 28 schwierig. Es fällt auf, dass der durchschnittliche Hämoglobin-Anstieg im Median innerhalb von 2 Wochen nach Chloroquin-Behandlung 1,1 g/dl (Bereich: -1,9 - +7,0 g/dl) betrug, während 4 Wochen nach Gabe von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin nur eine durchschnittliche hämatologische Heilung von 0,5 g/dl (Bereich: -3,2 - +6,2 g/dl) erreicht wurde. Jedoch lag der initiale Wert an Tag 0 der Therapie bei Chloroquin mit 8,4 g/dl deutlich unter dem Wert der Kombinationstherapie von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin mit 9,9 g/dl. Dieser im Vergleich zur Rekrutierung gestiegene Hämoglobin-Wert kann mehrere Ursachen haben. Neben der Anhebung des Durchschnittsalters in der Kohorte könnte unter anderem die engmaschige Betreuung der Kinder in der Querschnittsstudie und die damit verbundene Erkennung, Bekämpfung und Prävention von Hämoglobin reduzierenden Faktoren wie

Unterernährung, Eisen- oder Folsäuremangel oder Wurmerkrankungen zum Hämoglobin-Anstieg beigetragen haben.

Sowohl in der vorliegenden Studie als auch bei der Chloroquin-Studie steigt der durchschnittliche Hämoglobin-Gehalt nicht nur bei Kindern mit Therapieerfolg (ACR), sondern auch - wenn auch in geringerem Maße - bei den Fällen mit spätem Therapieversagen. Sowohl bei der Monotherapie mit Chloroquin als auch bei der Kombinationstherapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin ist also der Therapieausgang der Patienten mit LTF aus hämatologischer Sicht trotz symptomatischer Parasitämie befriedigend.

4.4. Beschränkungen der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie müssen mit Vorsicht behandelt werden, da sie möglicherweise nicht repräsentativ für restliche Teile des Landes sind.

Sogar in begrenzten Gebieten kann die Medikamentenresistenz zum Teil erheblich variieren, da sich Faktoren wie Transmission, das Aufsuchen von Gesundheitszentren oder Medikamenten-druck stark unterscheiden (Brasseur *et al.,* 1988; Kremsner *et al.,* 1989; Plowe 1996).

Studien in Afrika können nicht uneingeschränkt mit anderen Studien verglichen werden. Hinsichtlich einiger Faktoren wie Transmission, erworbener Immunität oder Therapiepraktiken bestehen hier wesentliche Unterschiede (Bloland *et al.*, 2000). Beispielsweise existiert in Afrika aufgrund der im allgemeinen höheren Malariatransmission ein größerer Anteil an Semi-Immunität und damit auch ein größerer Anteil an asymptomatischen Infektionen; somit nehmen weniger infizierte Patienten eine Therapie in Anspruch, was sich förderlich auf die Resistenzentwicklung auswirken dürfte.

In Afrika konzentriert sich die Forschung meist auf Kinder unter 5 Jahren und Schwangere; den Hauptteil der an Malaria erkrankten Personen machen jedoch ältere Kinder und nichtschwangere Erwachsene aus. Diese große Population könnte nicht nur wesentlich zur Aufrechterhaltung einer hohen Malariatransmission beitragen, indem sie als Reservoir für Gametozyten fungiert (Githeko *et al*., 1992), sondern auch die Resistenzentwicklung durch Inanspruchnahme einer inadäquaten Malariamedikation beeinflussen.

Obwohl die Labordiagnose der Malaria nachweislich den Gebrauch an Malariamedikamenten senkt (Jonkman *et al*., 1995), ist sie in Afrika nach wie vor die Ausnahme (Barat, 1999); somit kommt es zu einer Überdiagnose und Behandlung von Fieber als Malaria (Olivar *et al.,* 1991; Sowunmi, 1993). Der hieraus resultierende übermäßige Gebrauch an

Malariamedikamenten erhöht - wie auch die hohe Rate der Selbstmedikation (McCombie, 1996) - wesentlich den Medikamentendruck und damit die Resistenzentwicklung.

Aus praktischen Gründen wurde ein Standort in einer urbanen bis semiurbanen Umgebung gewählt, in dem ein zumindest in geringem Maße etabliertes und funktionierendes Gesundheits-system bereits bestand und die dortige Bevölkerung somit leichteren Zugang zu Medikamenten hatte, was einen Erhöhung des Medikamentendrucks und damit auch des Resistenzgrades nach sich gezogen haben könnte. Man kann davon ausgehen, dass der Anteil des Therapieversagens und der Resistenz in ländlichen Gebieten geringer ist, da hier Medikamente schlechter verfügbar sind und somit ein geringerer Medikamentendruck vorherrscht. In der Studienregion dürfte Chloroquin trotz der nachgewiesenen geringen Wirksamkeit immer noch das am häufigsten konsumierte Medikament sein.

Die vorliegende Studie ist rein deskriptiver Natur, dem ursprünglichen Entwurf zufolge war eine Verlaufskontrolle nur an Tag 7, aber nicht an Tag 28 nach Therapiegabe vorgesehen. Zur genaueren Einschätzung der späten Therapieversager und zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurde aber der Tag 28 mit in die Analyse einbezogen, da viele Patienten trotz initialer Planung an Tag 28 nach Behandlung zur Verlaufskontrolle erschienen. Zur Beurteilung der Verlaufskontrolle kommt somit nur die Quote der an Tag 7 erschienenen Fälle in Betracht (85%). Der Anteil der an Tag 28 erschienenen und für die Analyse zulässigen Fälle - 307 von 836 Fälle (36%) - lässt hingegen keine Rückschlüsse auf eine ungenügende Studientreue zu.

Es handelt sich bei unserer Studie zudem um keine randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie. Außer der Kombination aus Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin gab es keine weitere Therapieoption, Artesunate wurde nur bei Therapieversagen angewandt. Insofern können - da die Studie keine Therapiestudie im eigentlichen Sinn ist - nur indirekte Rückschlüsse auf die therapeutische Wirksamkeit gezogen werden. Der lange Beobachtungszeitraum dieser Studie - von November 2000 bis November 2001- beinhaltet jeweils eine vollständige Trocken- und Regenzeit. Die ermittelten Heilungsraten differieren jedoch erheblich, so beträgt die Heilungsrate (ACR) 4 Wochen nach Therapie in der Trockenzeit 93,5% im Vergleich zu 61% in der Regenzeit.

Von den 315 Patienten, die im Beobachtungszeitraum von November 2000 bis November 2001 regelmäßig zur Verlaufskontrolle erschienen, erkrankten 297 Patienten in 836 Fällen an Malaria. Somit gibt es Patienten mit keinen (n = 18), mit einer (n = 44) oder mit mehreren Malaria-Episoden (n = 253). Die Tatsache, dass ein Patient mit mehreren Malariafällen in der Analyse vertreten sein kann, könnte eine mögliche systematische Fehlerquelle bedeuten. Dennoch erscheint diese Darstellungsweise aber möglich, da nach jeder Malaria-Episode, die

entweder durch die Kombinationstherapie oder - bei Therapieversagen - durch Artesunate behandelt wurde, letztlich eine vollständige parasitäre und klinische Heilung erzielt wurde. Daher sind auch mehrere Malaria-Episoden eines Patienten als unabhängig voneinander zu betrachten.

Malabsorption könnte bei einigen Therapieversagern eine Rolle gespielt haben; es wurde jedoch keine Messung der Serumkonzentration von Chloroquin bzw. Sulfadoxin-Pyrimethamin vor Therapiebeginn vorgenommen, da dies eine aufwendige Prozedur nach sich gezogen hätte, von der bei Wirksamkeitsstudien von Malariamedikamenten selten Gebrauch gemacht wird. Die Therapieversagensrate könnte somit über- oder unterschätzt worden sein. Jedoch gilt in Gebieten, in denen eine Chloroquin-Resistenz bereits bestätigt wurde, der Nachweis von persistierender Parasitämie bei beaufsichtigter Therapie als ausreichend (Bloland & Ettling, 1999). Die Therapie-verabreichung von Chloroquin beziehungsweise von Sulfadoxin-Pyrimethamin an Tag 0 geschah in unserer Studie unter Aufsicht. Die Chloroquin-Dosis an Tag 1 und 2 wurde den Eltern zwar nach ausführlicher Unterweisung bezüglich der weiteren Einnahme in entsprechenden Behältern mitgegeben, wurde jedoch nicht beaufsichtigt. Somit besteht die Möglichkeit der Nichteinnahme der Chloroquin-Dosen an Tag 1 und 2. Auch die Anamnese der Chloroquin-Einnahme in der zurückliegenden Woche wurde in der vorliegenden Studie nicht erhoben, da zum einen diese verbale Information durch die Mütter nur eine geringe Validität zu haben scheint (Nwanyanwu *et al.*, 1996; Mockenhaupt *et al.*, 2000). Zum anderen konnte kein unterschiedliches Risiko des Therapie-versagens zwischen Kindern mit und ohne kürzliche Medikamenteneinnahme nachgewiesen werden (Bloland *et al.*, 1993). Eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien wird zudem dadurch erschwert, dass in der vorliegenden Studie keine Bestimmung der Fieber- bzw. Parasiteneliminationszeit vorgenommen wurde. Es erfolgte weder eine Verlaufskontrolle noch eine klinische und parasitologische Untersuchung an den Tagen 1, 2 und 3 und somit keine Bestimmung der Resistenz nach WHO-Protokoll von 1973.

Ebenso erfolgte keine Bestimmung der Gametozytämie. Da der Lebenszyklus von *Plasmodium falciparum* jedoch abhängig von der Transmision des sexuellen Gametozyten-Stadiums vom Menschen auf die *Anopholes*-Mücke ist, stellt die Gametozytämie einen wichtigen Faktor zur Beeinflussung der Malariatransmission dar. So war beispielsweise in Thailand eine Abnahme der Frequenz an *Plasmodium falciparum*-Malaria den durch Einführung von Artemisinin-Derivaten erzielten reduzierten Gametozytenträgerraten zuzuschreiben (Price, 1996).

Die 28-tägige Verlaufskontrolle birgt zum Teil eine falsche Klassifikation von Reinfektionen als Therapieversager (von Seidlein, 1998). Zur Differenzierung zwischen Reinfektion und Rekrudeszenz ist eine PCR-Diagnostik notwendig, die polymorhe Marker wie die Merozoiten-oberflächenproteine (MSP1, MSP2), glutamatreiche Proteine (GLURP) oder Mikrosatelliten-Marker benutzt (Ranford-Cartwright, 1997). Diese PCR-Genotypisierung wurde jedoch in der vorliegenden Studie nicht angewandt. Die lange Halbwertszeit von Sulfadoxin-Pyrimethamin und der damit angenommene chemprophylaktische Schutz von mindestens 4 Wochen (Björkman & Wilcox, 1986) macht zwar das Erscheinen von Reinfektionen unwahrscheinlich, dennoch erscheint die 28-tägige Verlaufskontrolle im Vergleich zur 14-tägigen Verlaufskontrolle insgesamt als vorteilhaft. Eine 14-tägige Verlaufskontrolle unterschätzt den Grad der tatsächlichen Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Antimalariamitteln (White N *et al*., 2002). Studien mit längerer Verlaufskontrolle und molekularer Genotypisierung zeigten, dass der größte Anteil an Therapieversagen nach Tag 14 von statten geht (Adjuik *et al*., 2002; Dorsey *et al*., 2002; Basco *et al*., 2000). Somit dient eine 14-tägige Verlaufskontrolle nur der Entdeckung von hohen Resistenzgraden (White *et al*., 2002) in einem Stadium, wenn das Medikament bereits nicht mehr wirksam ist und einen negativen Einfluss auf Morbidität und Mortalität hat (Trape, 2001).

4.5. Änderung der Medikamentenpolitik

Eine wirksame Strategie der Malariabekämpfung muss der epidemiologischen Situation, der Kultur und der Resistenzlage des jeweiligen Landes beziehungsweise Gebietes gerecht werden (Price, 2001). Ziel einer jeden nationalen Medikamentenpolitik muss es zunächst einmal sein, der Gesamtbevölkerung des Landes wirksame, sichere und kostengünstige Medikamente bereitzustellen; zweitens muss die Qualität und der rationale Gebrauch dieser Medikamente gewährleistet werden. Chloroquin war nicht zuletzt deswegen eines der am längsten bestehenden Medikamente der ersten Wahl, weil es die obigen Ansprüche erfüllen konnte (Kitua, 1999). Die Entscheidung zur Änderung der Medikamentenpolitik fällt in Afrika nicht leicht, da nicht viele Antimalariamittel ähnliche Eigenschaften wie Chloroquin aufweisen. Um den Prozess der Entscheidungsfindung zu erleichtern, existieren mehrere Richtlinien zur Änderung der Medikamentenpolitik.

Kitua schlägt die Einteilung eines Malariamedikamentes anhand seiner jeweiligen Wirksamkeit in 4 Perioden vor (Kitua, 1999). So befindet sich ein Medikament bei einem Therapieversagen von 0-5% an Tag 14 im Stadium der höchsten Wirksamkeit; eine Therapie-versagerrate von 6-15% macht bereits eine systematische Vorbereitung von eventuellen

Maßnahmen für den Fall einer Verschlimmerung der Situation erforderlich. In der „Aktionsperiode“, die bei einem Therapieversagen von 16-24% des Medikaments erreicht ist, sind spezifische Maßnahmen wie die Ermittlung des Therapieversagens auf landesweiter Ebene oder die Einschätzung anderer Therapieoptionen unbedingt notwendig. Bei einer Therapieversagensquote von ≥ 25% sollte schließlich Einigkeit über einen zwingend erforderlichen Wechsel des Medikamentes bestehen. Andere Literatur schlägt eine 25%-ige klinische Versagensrate innerhalb von 14 Tagen nach Therapie als Grenze des akzeptablen Therapieversagens vor (Schapira *et al.*, 1993). Bloland *et al.* empfiehlt, dass bei einer parasitologischen R III-Resistenz von über 5-10% die klinische Therapieantwort sorgfältig evaluiert werden sollte. Wenn die Dauer der klinischen Antwort unterhalb von 14 Tagen liegt und die hämatologische Heilung im Vergleich zu einem wirksamen Medikament suboptimal ist, ist ein Wechsel des Medikamentes der ersten Wahl indiziert (Bloland *et al.,* 1993).

Die Umstellung eines Medikamentes kann mehrere Jahre benötigen (Shretta, 2000), in denen eine hohe Morbidität und Mortalität bestehen kann.

4.6. Resistenz gegenüber Chloroquin bzw. Sulfadoxin-Pyrimethamin

Die von Ehrhardt *et al*. durchgeführte Chloroquin-Studie zeigte, dass die CQ-Resistenz mit 57% beziehungsweise die Therapieversagensrate mit 29% in Nord-Ghana ein Niveau erreicht hat, das die Wirksamkeit von CQ als Medikament der ersten Wahl in Frage stellt, da es die oben genannten Kriterien für einen Medikamentenwechsel erfüllt (Ehrhardt *et al.,* 2002). Neben der hohen Chloroquin-Resistenz spricht vieles dafür, dass sich auch in diesem Studiengebiet mittlerweile die Resistenz gegen Sulfadoxin-Pyrimethamin verbreitet hat. In einigen Ländern Afrikas erwies sich Sulfadoxin-Pyrimethamin zwar auch mehrere Jahre nach der Einführung als Mittel der ersten Wahl bei der unkomplizierten Malaria noch als ein wirksames Medikament. Beispielsweise wurde in Malawi seit 1993 Sulfadoxin-Pyrimethamin statt Chloroquin verwendet; seitdem ist die Sulfadoxin-Pyrimethamin-Resistenz weiterhin gering (Nwanyanwu *et al.,* 1996, 2000).

Die Bedenken, dass die mögliche Einsatzdauer von Sulfadoxin-Pyrimethamin unter anderem aufgrund der langen Halbwertszeit und die dadurch bedingte schnelle Resistenzentwicklung begrenzt sein könnte (Watkins *et al.,* 1993), wurden jedoch bereits in mehreren Studien bestätigt (Mberu, 2000; Dorsey *et al*., 2003). Beispielsweise hatte Sulfadoxin-Pyrimethamin in Thailand nur eine kurze wirksame Einsatzdauer; so wurde eine rasche Resistenzentwicklung 5 Jahre nach Einführung nachgewiesen (Pinichpongse, 1982; White *et al*., 1992). In vielen Teilen von Ost- sowie Südafrika herrschen bereits hohe Resistenzraten

gegenüber Sulfadoxin-Pyrimethamin (Ronn *et al.*, 1996; van Dillen *et al.*, 2000; East Africa Network for Monitoring Antimalarial Treatment Monitoring, 2001; Wongsrichanalai *et al.*, 2002). Auch in Zentralghana (Driessen *et al.*, 2002) betrug die Heilungsrate (ACR) von Sulfadoxin-Pyrimethamin zwar nach 2 Wochen noch 99%, sank aber nach 4 Wochen auf 74%. Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Pyrimethamin ist mit Punktmutationen im Dihydrofolatreduktase-Gen (*dhfr*-Gen), Resistenz gegenüber Sulfadoxin mit Punktmutationen im Dihydropteroatsynthase-Gen (*dhps*-Gen) assoziiert. Obwohl Sulfadoxin-Pyrimethamin in vielen afrikanischen Ländern noch nicht flächendeckend eingesetzt wurde, deuten viele Studien auf eine hohe Prävalenz der Mutationen im *dhfr*-Gen und im *dhps*-Gen in Afrika hin (Kofoed *et al.*, 2004). Beispielsweise wurde in Guinea-Bissau, wo Sulfadoxin-Pyrimethamin bisher nur als Reservemedikament zur Behandlung der Chloroquin-resistenten Malaria eingesetzt wurde, eine hohe Prävalenz von Mutationen, die für Sulfadoxin- beziehungsweise für Pyrimethamin-Resistenz kodieren, in parasitären Genen gefunden (Kofoed *et al.*, 2004). Eine bei 100 Kindern der vorliegenden Studie in Nord-Ghana durchgeführte Genotypisierung ergab, dass mehr als die Hälfte der *Plasmodium falciparum*-Isolate eine *dhfr*-Triplemutation aufwiesen (Mühlen *et al.,* 2004). Solche Mutationen scheinen ein recht zuverlässiger Prädiktor für Therapieversagen bei Sulfadoxin-Pyrimethamin-Behandlung zu sein (Nzila *et al.*, 2000).

Diese hohe Prävalenz ist möglicherweise auf einen hohen Gebrauch von Medikamenten, die Sulfonamide beziehungsweise Trimethoprime enthalten, zurückzuführen. So wurde auch bei Parasitenpopulationen, die zuvor nicht Sulfadoxin-Pyrimethamin ausgesetzt waren, resistenzübertragende *dhfr*-Mutationen gefunden (Nzila-Mounda *et al.*, 1998; Wang *et al.,* 1997; Plowe *et al.*, 1996). Auf molekularer Ebene wurde bereits eine Kreuzresistenz zwischen Trimethoprim und Pyrimethamin nachgewiesen (Iyer *et al.*, 2001). Trimethoprim könnte demnach durch Selektion von *dhfr*-Mutationen die Entwicklung der Resistenz gegenüber Sulfadoxin-Pyrimethamin beschleunigen. Insbesondere das Medikament Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Cotrim®), das in Afrika sowohl zur kurzfristigen Behandlung bakterieller Infektionen als auch zur täglichen Prophylaxe gegen opportunistische Infektionen bei HIV-Infektion weit verbreitet ist, könnte bereits wesentlich zu diesem Prozess beigetragen haben. Da asymptomatische Infektionen in Afrika häufig sind, ist eine häufige Exposition von Parasiten gegenüber Trimethoprim-Sulfamethoxazol anzunehmen. Ein großflächiger Einsatz weiterer Antifolate, zum Beispiel Atavaquone-Proguanil (Malarone®), das als vielversprechendes neues Antimalariamittel sowohl zur Malariaprophylaxe als auch zur –therapie angewandt wird, könnte ebenso die Selektion von *dhfr*-Mutationen bewirken und somit die Wirksamkeit von Sulfadoxin-Pyrimethamin gefährden (Ringwald & Basco, 1998).

Im Gegensatz dazu belegen andere Studien jedoch, dass für die Manifestation einer klinischen Resistenz gegenüber Antifolat-Kombinationen ein größerer Bereich an Polymorphismen sowohl bei *dhfr*- als auch bei *dhps*-Gene notwendig ist (Jelinek *et al.*, 1999).

4.7. Kombinationstherapie

Bei Nachweis einer geringen therapeutischen Wirksamkeit wie im Falle von Chloroquin scheint auch die Kombination mit einem wirksameren Medikament keine Verlängerung der möglichen Einsatzdauer mehr zu bewirken (Talisuna *et al.*, 2004). Somit scheint die Kombination von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin in Gebieten, in denen bereits eine hohe Chloroquin-Resistenz sowie eine steigende Sulfadoxin-Pyrimethamin-Resistenz vorliegen, keine geeignete Therapieoption zu sein.

Dennoch bleibt die Kombinationstherapie die angemessene Strategie zur Therapie der unkomplizierten Malaria, aber das ideale Therapieregimen bleibt weiterhin ungewiss und ändert sich je nach Gegend. Unklar ist, ob eine Kombinationstherapie tatsächlich die Entwicklung der Medikamentenresistenz verzögern kann wie von White *et al.* suggeriert (White *et al.*, 1999).

Ein mögliches Problem der Kombination von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin könnte die Tatsache darstellen, dass beide Medikamente unterschiedliche Halbwertszeiten haben. Sobald Chloroquin als Medikament mit geringer Halbwertszeit eliminiert worden ist, steigen die Chancen eines Parasiten, einer suboptimalen selektiven Konzentration von Sulfadoxin-Pyrimethamin ausgesetzt zu sein.

Somit erscheinen Kombinationen von Medikamenten mit ähnlicher Halbwertszeit vorteilhaft. Durch ähnlich hohe Halbwertszeiten erhöht sich bei Kombination beider Medikamente die Wahrscheinlichkeit, dass eine Elimination aller Parasiten erreicht wird, bevor eine Selektion der Resistenz gegenüber beiden Medikamenten erfolgen kann.

Ein mögliches Medikament, das bei der Therapie der unkomplizierten Malaria mit Sulfadoxin-Pyrimethamin kombiniert werden kann, ist Amodiaquin, ein 4-Aminochinolinderivat. Amodiaquin besitzt ähnlich wie Chloroquin antipyretische und antiinflammatorische Eigenschaften, hat aber eine längere Halbwertszeit. Schon bei Einsatz in Monotherapie weist Amodiaquin einige Vorteile gegenüber Chloroquin auf. Obwohl möglicherweise eine Kreuzresistenz zwischen Amodiaquin und Chloroquin besteht, scheint Amodiaquin bei einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil wie dem von Chloroquin oder Sulfadoxin-Pyrimethamin wirksamer als Chloroquin zu sein (Ringwald & Basco, 1998), auch in Gebieten mit beträchtlicher Chloroquin-Resistenz (Olliaro *et al.*, 1996a).

Amodiaquin/AQ-Metabolite und Sulfadoxin-Pyrimethamin haben ähnliche terminale Eliminations-Halbwertszeiten (AQ 7-21 Tage, Sulfadoxin 5-8 Tage, Pyrimethamin 3-4 Tage), somit hat diese Kombination einen zusätzlichen Vorteil in Gegenden mit hoher Transmission (Watkins, 1993; Krishna, 1996).

In einigen Gebieten Afrikas wurde bereits eine gute Wirksamkeit von Amodiaquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin nachgewiesen (Dorsey *et al.*, 2002; Staedke *et al.*, 2001). Verschiedene Studien belegten auch die Überlegenheit von Amodiaquin + Sulfadoxin-Pyrimethamin im Vergleich zu Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin (Talisuna *et al.*, 2004; Gasasira, 2003). Im Vergleich zu Sulfadoxin-Pyrimethamin + Artesunate traten bei Sulfadoxin-Pyrimethamin + Amodiaquin weniger Reinfektionen und damit weniger späte Therapieversager auf (Dorsey *et al.*, 2002; Rwagacondo 2003). Die Wiederbehandlung mit der Kombinationstherapie aus Sulfadoxin-Pyrimethamin und Amodiaquin führte trotz Selektion von Sulfadoxin-Pyrimethamin-resistenten Parasiten nicht zu einem erhöhten Anteil an Therapieversagen (Dorsey *et al.*, 2003).

Eine hohe Resistenzrate gegenüber den beiden Einzelbestandteilen in einigen Teilen Afrikas begrenzt jedoch auch hier die therapeutische Wirksamkeit. Neben der möglichen Kreuzresistenz zwischen den 4-Aminoquinolonen (White, 1996b) stellt ein weiteres Problem bei der Applikation von Amodiaquin die mögliche toxische Wirkung dar. Bei Chemoprophylaxe mit AQ wurden Nebenwirkungen wie Agranulozytose, Hepatotoxizität und aplastische Anämie bei einer totalen geschätzten Todesrate von 1: 15.650 beobachtet (Phillips-Howard, 1990). Obwohl keine schweren Nebenwirkungen bei AQ-Dosen bis 35 mg/kg Körpergewicht pro Therapieeinheit registriert wurden, war der Gebrauch dieses Medikaments bisher limitiert (Olliaro *et al.,* 1996b).

4.8. Artemisinin enthaltende Kombinationen

Derzeit wird der Gebrauch von Artemisinin enthaltenden Kombinationen zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica stark propagiert (WHO, 2001). Einige afrikanische Länder haben bereits Artemisinin enthaltende Kombinationen als Medikament der ersten Wahl bei der Behandlung der unkomplizierten *Plasmodium falciparum*-Malaria eingeführt. Das ghanaische Gesundheits-ministerium entschied sich, ab 01. Januar 2005 die Kombination aus Amodiaquin und Artesunate statt bisher Chloroquin als Medikament der ersten Wahl zur Therapie der unkomplizierten Malaria einzuführen. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination wurde bereits von einer multi-zentrischen Studie in Afrika erfolgreich getestet (Adjuik *et al.,* 2002).

Artemisinin (Qinghaosu) ist der aktive Bestandteil der Qinghao-Pflanze (Artemisia annua L.), der 1972 von chinesischen Wissenschaftlern isoliert und charakterisiert werden konnte (Coordinating Research on the Structure of Qinghaosu, 1977). In der altchinesischen Medizin wurde der Extrakt dieser Pflanze schon seit fünfzehnhundert Jahren in der Fiebertherapie eingesetzt. Durch chemische Modifikation entstanden die heute gebräuchlichen Artemisinin-Derivate Dihydroartemisinin, Artesunate, Artemether und Arteether.

Artemisinin-Derivate haben eine kurze Halbwertszeit; als Bestandteil einer Kombinations-therapie bewirken sie eine schnelle Reduzierung der Biomasse von resistenten Parasiten, die verbleibenden Parasiten können dann von hohen Konzentrationen des begleitenden Medikaments wirksam bekämpft werden.

Es existieren drei wesentliche Vorteile der Artemisinin enthaltenden Kombinationen: Hohe und schnelle Parasiten-Heilungsraten, potentielle Hemmung der Resistenzentwicklung und Reduktion der Gesamttransmissionsraten durch verringerte Gametozytämie (White, 1998; Bloland, 2000). Zudem liegen bisher weder Berichte über Resistenzen gegenüber Artemisinin-Präparaten noch über Kreuzresistenzen mit anderen gebräuchlichen Antimalariamitteln vor (Olliaro *et al*., 1995). Die Erfahrung in Südostafrika zeigt, dass sich zumindest in diesem Gebiet die Kombinationstherapie eines Artemisinin-Derivats mit einem anderen wirksamen Antimalariamittel, zum Beispiel Artesunate mit Mefloquin, als eine sehr wirksame und anhaltende Malariabehandlung erwiesen und zu einer beträchtlichen Reduzierung der malariabedingten Morbidität und Mortalität beigetragen hat (Ettling, 2002; Nosten *et al*., 1998). Studien mit Sulfadoxin-Pyrimethamin und Artesunate bewiesen eine schnellere parasitäre Elimination bis Tag 3 als SP+AQ sowie eine starke Reduzierung der Gametozytämie (Dorsey *et al*., 2002).

4.9. Einschränkungen der Artemisinin enthaltenden Kombinationen

Es existieren jedoch mehrere Einschränkungen der Therapie mit Artemisinin enthaltenden Kombinationen. So ist die Verfügbarkeit von Artemisinin-Derivaten unter anderem aufgrund ungenügender Produktion nach wie vor gering. Ebenso muss bei geringer Wirksamkeit des Medikamentes, dass mit dem Artemisinin-Präparat kombiniert wird, wie zum Beispiel Chloroquin oder Sulfadoxin-Pyrimethamin, auch mit einer stark eingeschränkten Wirksamkeit der Kombinationstherapie gerechnet werden. Weiterhin ist die Dosierung und Verabreichungsform von Artemisinin-Derivaten beispielsweise im Vergleich zur Einzeldosis von Sulfadoxin-Pyrimethamin weiterhin sehr komplex und wirkt sich möglicherweise negativ auf die Studientreue und damit letztlich auf die Wirksamkeit aus.

Weitere Faktoren, die die Etablierung der Kombinationstherapie in Afrika erschweren, sind logistische Probleme, eine komplexer Dosierung der Medikamente, eine unzureichende Aufklärung und eine falsche Dosierungsanweisung durch die Medikamentenverkäufer (Snow *et al.*, 1992).

Des Weiteren gibt es noch unzureichende Erfahrungen mit Artemisinin enthaltenden Kombinationen in Afrika südlich der Sahara. Beispielsweise wurde ein potenzieller Vorteil dieser Kombination, der mögliche Rückgang der Malariatransmission durch Reduzierung der Gametozytämie, bisher noch nicht in Afrika bestätigt.

Einer der Haupthindernisgründe für die langfristige Etablierung der Artemisinin enthaltenden Kombinationen sind jedoch die im Vergleich zu Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin erheblich höheren Kosten. So kostet eine pädiatrische Behandlungsdosis einer Kombinationstherapie für ein Kind von 7,5 kg 0,48 US-Dollar, während eine Monotherapie mit Chloroquin oder Sulfadoxin-Pyrimethamin jeweils bei 0,013 beziehungsweise 0,017 US-Dollar liegt (McFayden, 1999). In vielen Teilen Afrikas erkranken Familienmitglieder mehrmals im Jahr; in der vorliegenden Studie hatten die Studienkinder durchschnittlich drei Malariaepisoden während des Beobachtungszeitraums von rund einem Jahr. Die Familien können sich aufgrund des geringen Monatseinkommens jedoch nicht mehrere Behandlungen im Jahr leisten. Bei Armut werden somit unvollständige Therapieeinheiten absolviert oder Medikamente innerhalb der Familienmitglieder aufgeteilt. Dies führt zu einer weiteren Zunahme des Therapieversagens, einem erhöhten Selektionsdruck für Medikamentenresistenz und gesteigerter Prävalenz von schwerer Anämie. Bei Konfrontation mit hohen Therapiekosten verzögern die Eltern oft die rechtzeitige Vorstellung der Kinder in Gesundheitszentren, was zu schweren und möglicherweise tödlich endenden Krankheitsverläufen der Malaria beiträgt (Reilley *et al.,* 2002).

4.10. Lösungsansätze

Um eine angemessene Einnahme von Malariamedikamenten zu gewährleisten, müssen verschiedene Rahmenbedingungen geschaffen werden. Da die Kosten einer Kombinationstherapie aus oben genannten Gründen kaum von den Familien selbst getragen werden können, ist eine Sub-ventionierung der Medikamente erforderlich. Diese kann aus ökonomischen Gründen jedoch nicht von den afrikanischen Ländern selber getätigt werden, zumal Malaria selbst eine schwere ökonomische Belastung für die meisten Länder darstellt und zum Teil eine Reduktion des Bruttoinlandproduktes um 18% bewirkt (Sachs *et al.,* 2002). Daher bedarf es einer internationalen Unterstützung beispielsweise durch pharmazeutische Firmen und Spender. Ziel ist die Bereitstellung von Malariamedikamenten, die dem Endverbraucher zu

geringen Kosten oder kostenlos zur Verfügung stehen. Der Global Fund zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria bietet möglicherweise hierfür einen Mechanismus, der sich zur Subvention von Malariamedikamenten eignen würde (Teklehaimanot *et al.*, 2002). Weiterhin müssen strengere pharmazeutische Regulationsmechanismen hergestellt werden, auch eine verbesserte Schulung von medizinischem Personal sowie Aufklärung der Konsumenten und der Medikamentenbereitsteller sollte erfolgen. Ebenso müssen Einrichtungen, in denen die Diagnose der Malaria erfolgt, entscheidend gestärkt werden.

Eine Behandlung mit Artemisinin enthaltenden Kombinationen erscheint als eine sichere und wirksame Maßnahme, um der weiteren Resistenzentwicklung der *Plasmodium falciparum*-Malaria Einhalt zu gebieten. Jedoch können die Kosten, die die Einführung dieser Therapie mit sich bringt, weder von den Haushalten noch von den afrikanischen Ländern selbst getragen werden. Daher bedarf es sowohl eines politischen als auch eines wissenschaftlichen Lösungsansatzes.

5. Zusammenfassung

Bei 315 Kindern im Alter von 6-59 Monaten wurde im Zeitraum von November 2000 bis November 2001 eine Kohortenstudie zur Epidemiologie der Malaria und zum Therapieausgang von Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin in Tamale/Nord-Ghana durchgeführt. Die Kinder wurden vier-wöchentlich einbestellt und untersucht. Bei Vorliegen einer Malaria tropica wurde eine Therapie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin eingeleitet und der Therapieausgang binnen 28 Tagen gemäß eines modifizierten WHO-Protokolls von 1996 ermittelt. Die Gesamtzahl der Malaria tropica-Episoden im Beobachtungszeitraum belief sich auf 836. In der Regenzeit erkrankte mit 23,7% ein signifikant höherer Anteil der Kinder an klinischer Malaria tropica als in der Trockenzeit mit 9,4%. Ein frühes Therapieversagen innerhalb von 7 Tagen (engl.: „early treatment failure“ = ETF) wurde in 5% der Fälle beobachtet, ein spätes Therapieversagen (engl.: „late treatment failure“ = LTF) in 19,5% der Fälle. Es erfüllten 211 Fälle (68,7%) die Kriterien für einen klinischen Therapieerfolg (engl.: „adequate clinical response“ = ACR) an Tag 28. Alter unter drei Jahren war ein unabhängiger Einflussfaktor für frühes Therapieversagen und Gesamttherapieversagen. Eine hohe Parasitendichte war ein unabhängiger Einflussfaktor für spätes Therapieversagen und Gesamttherapieversagen. Das Risiko, ein Gesamttherapieversagen (ETF + LTF) zu entwickeln, war in der Regenzeit um das sechsfache gegenüber der Trockenzeit erhöht. Bei allen erstmalig mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin behandelten Fällen (n = 206) war der klinische Therapieerfolg (72,3%) statistisch grenzwertig höher als bei zweiter oder mehrfacher Behandlung (61,4%; n = 101). Bei den mehrfach therapierten Fällen bestand mit 27% gegenüber 16 % bei den erstmalig therapierten Fällen ein signifikant höheres Risiko, ein spätes Therapieversagen zu entwickeln. Die Erholung der Hämoglobin-Konzentration bei den erfolgreich therapierten Fällen belief sich auf 0,6 g/dl und unterschied sich signifikant vom Hämoglobin-Anstieg (0,4 g/dl) bei Fällen mit spätem Therapieversagen. Ein Vergleich der Behandlungserfolge der hier beschriebenen Studie mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin mit einer wenige Monate zuvor durch-geführten Chloroquin-Therapiestudie ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen die Schlussfolgerung nahe, dass sich die Kombinationstherapie aus Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin wegen der hohen Chloroquin-Resistenz und der sich rasch entwickelnden Sulfadoxin-Pyrimethamin-Resistenz zumindest in Nordghana nicht eignet.

Eine andere Kombination, Sulfadoxin-Pyrimethamin und Amodiaquin, erweist sich in vielen afrikanischen Ländern immer noch als sehr wirksam. Eine hohe Resistenz gegenüber den

beiden Einzelbestandteilen, die mögliche Kreuzresistenz zu Chloroquin sowie die mögliche Toxizität von Amodiaquin schränken jedoch auch die Benutzung dieser Kombination auf Dauer ein. Artemisinin enthaltende Kombinationen sind aufgrund der hohen Wirksamkeit, der potentiellen Hemmung der Resistenzentwicklung und der Reduktion der Gametozytenbildung die derzeit favorisierte aber kostenintensive Kombination. Um jedoch eine dauerhafte Etablierung dieser Kombination in Afrika zu ermöglichen, muss vorderrangig das Kostenproblem gelöst werden, das nur über eine Subventionierung dieser Medikamente zu gelingen scheint.

6. Literaturverzeichnis

Ademowo, O. G. und Sodeinde, O. (2002): Certain red cell genetic factors and prevalence of chloroquine-induced pruritus, Afr J Med Med Sci 31 [4], Seite 341-3. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15027776

Adjuik, M.; Agnamey, P.; Babiker, A.; Borrmann, S.; Brasseur, P.; Cisse, M.; Cobelens, F.; Diallo, S.; Faucher, J. F.; Garner, P.; Gikunda, S.; Kremsner, P. G.; Krishna, S.; Lell, B.; Loolpapit, M.; Matsiegui, P. B.; Missinou, M. A.; Mwanza, J.; Ntoumi, F.; Olliaro, P.; Osimbo, P.; Rezbach, P.; Some, E. und Taylor, W. R. (2002): Amodiaquine-artesunate versus amodiaquine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in African children: a randomised, multicentre trial, Lancet 359 [9315], Seite 1365-72. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11978332

Afari, E. A.; Akanmori, B. D.; Nakano, T. und Ofori-Adjei, D. (1992): Plasmodium falciparum: sensitivity to chloroquine in vivo in three ecological zones in Ghana, Trans R Soc Trop Med Hyg 86 [3], Seite 231-2. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1412638

Alrajhi, A. A. (1999): Possible establishment of chloroquine-resistant P. falciparum in Saudi Arabia, Am J Trop Med Hyg 60 [4], Seite 519-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10348220

Babiker, H. A.; Lines, J.; Hill, W. G. und Walliker, D. (1997): Population structure of Plasmodium falciparum in villages with different malaria endemicity in east Africa, Am J Trop Med Hyg 56 [2], Seite 141-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9080871

Babiker, H. A.; Pringle, S. J.; Abdel-Muhsin, A.; Mackinnon, M.; Hunt, P. und Walliker, D. (2001): High-level chloroquine resistance in Sudanese isolates of Plasmodium falciparum is associated with mutations in the chloroquine resistance transporter gene pfcrt and the multidrug resistance Gene pfmdr1, J Infect Dis 183 [10], Seite 1535-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11319692

Baird, J. K.; Owusu Agyei, S.; Utz, G. C.; Koram, K.; Barcus, M. J.; Jones, T. R.; Fryauff, D. J.; Binka, F. N.; Hoffman, S. L. und Nkrumah, F. N. (2002): Seasonal malaria attack rates in infants and young children in northern Ghana, Am J Trop Med Hyg 66 [3], Seite 280-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12139221

Barat, L.; Chipipa, J.; Kolczak, M. und Sukwa, T. (1999): Does the availability of blood slide microscopy for malaria at health centers improve the management of persons with fever in Zambia?, Am J Trop Med Hyg 60 [6], Seite 1024-30. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10403337

Basco, L. K. und Ringwald, P. (2000): Molecular epidemiology of malaria in Yaounde, Cameroon. VII. Analysis of recrudescence and reinfection in patients with uncomplicated falciparum malaria, Am J Trop Med Hyg 63 [5-6], Seite 215-21. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11421367

Basco, L. K. und Ringwald, P. (2001): Analysis of the key pfcrt point mutation and in vitro and in vivo response to chloroquine in Yaounde, Cameroon, J Infect Dis 183 [12], Seite 1828-31. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11372041

Binka, F. N.; Morris, S. S.; Ross, D. A.; Arthur, P. und Aryeetey, M. E. (1994): Patterns of malaria morbidity and mortality in children in northern Ghana, Trans R Soc Trop Med Hyg 88 [4], Seite 381-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7570811

Bjorkman, A. und Willcox, M. (1986): In vivo and in vitro susceptibility of Plasmodium falciparum to sulphadoxine/pyrimethamine in Liberia, West Africa, Trans R Soc Trop Med Hyg 80 [4], Seite 572-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3544359

Bloland, P. B. und Ettling, M. (1999): Making malaria-treatment policy in the face of drug resistance, Ann Trop Med Parasitol 93 [1], Seite 5-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10492667

Bloland, P. B.; Ettling, M. und Meek, S. (2000): Combination therapy for malaria in Africa: hype or hope?, Bull World Health Organ 78 [12], Seite 1378-88. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11196485

Bloland, P. B.; Lackritz, E. M.; Kazembe, P. N.; Were, J. B.; Steketee, R. und Campbell, C. C. (1993): Beyond chloroquine: implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa, J Infect Dis 167 [4], Seite 932-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8450258

Bojang, K. A.; Schneider, G.; Forck, S.; Obaro, S. K.; Jaffar, S.; Pinder, M.; Rowley, J. und Greenwood, B. M. (1998): A trial of Fansidar plus chloroquine or Fansidar alone for the treatment of uncomplicated malaria in Gambian children, Trans R Soc Trop Med Hyg 92 [1], Seite 73-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9692160

Bottius, E.; Guanzirolli, A.; Trape, J. F.; Rogier, C.; Konate, L. und Druilhe, P. (1996): Malaria: even more chronic in nature than previously thought; evidence for subpatent parasitaemia detectable by the polymerase chain reaction, Trans R Soc Trop Med Hyg 90 [1], Seite 15-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8730301

Boyd, MF (1949): Historical Review, Boyd, Malariology 1 Seite 10, Saunders, Philadelphia.

Brabin, B. (1990): An analysis of malaria parasite rates in infants: 40 years after McDonald, Trop Dis Bull 87, Seite R1-R21.

Brasseur, P.; Kouamouo, J.; Brandicourt, O.; Moyou-Somo, R. und Druilhe, P. (1988): Patterns of in vitro resistance to chloroquine, quinine, and mefloquine of Plasmodium falciparum in Cameroon, 1985-1986, Am J Trop Med Hyg 39 [2], Seite 166-72. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3044155

Breman, J. G. und Campbell, C. C. (1988): Combating severe malaria in African children, Bull World Health Organ 66 [5], Seite 611-20. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3061675

Brown, KN; Berzins, K; Jarra, W und Schetters, T (1986): Immune responses to erythrocytic malaria, Clin. Immunol. Allergy 6, Seite 227-249.

Browne, E. N.; Frimpong, E.; Sievertsen, J.; Hagen, J.; Hamelmann, C.; Dietz, K.; Horstmann, R. D. und Burchard, G. D. (2000): Malariometric update for the rainforest and savanna of Ashanti region, Ghana, Ann Trop Med Parasitol 94 [1], Seite 15-22. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10723520

Bruce-Chwatt, LJ (1981): Chemotherapy of malaria, WHO, Geneva.

Campbell, C. C.; Chin, W.; Collins, W.E.; S.M., Teutsch und Moss, D. M. (1979): Chloroquine-resistant Plasmodium falciparum from East Africa: cultivation and drug sensitivity of the Tanzanian I/CDC strain from an American tourist, Lancet 2, Seite 1151-1154.

Checchi, F.; Piola, P.; Kosack, C.; Ardizzoni, E.; Klarkowski, D.; Kwezi, E.; Priotto, G.; Balkan, S.; Bakyaita, N.; Brockman, A. und Guthmann, J. P. (2004): Antimalarial efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine, amodiaquine and a combination of chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine in Bundi Bugyo, western Uganda, Trop Med Int Health 9 [4], Seite 445-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15078262

CIA (2004): CIA World Fact Book. URL: http://www.cia.gov/cia/publications/factbook/geos/gh.html

De Cock, K. M. (1997): Guidelines for managing HIV infection, Bmj 315 [7099], Seite 1-2. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9233308

Djimde, A.; Doumbo, O. K.; Cortese, J. F.; Kayentao, K.; Doumbo, S.; Diourte, Y.; Dicko, A.; Su, X. Z.; Nomura, T.; Fidock, D. A.; Wellems, T. E.; Plowe, C. V. und Coulibaly, D. (2001): A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria, N Engl J Med 344 [4], Seite 257-63. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11172152

Doberstyn, E. B.; Hall, A. P.; Vetvutanapibul, K. und Sonkon, P. (1976): Single-dose therapy of Falciparum malaria using pyrimethamine in combination with diformyldapsone or sulfadoxine, Am J Trop Med Hyg 25 [1], Seite 14-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=769572

Dorsey, G.; Njama, D.; Kamya, M. R.; Cattamanchi, A.; Kyabayinze, D.; Staedke, S. G.; Gasasira, A. und Rosenthal, P. J. (2002): Sulfadoxine/pyrimethamine alone or with amodiaquine or artesunate for treatment of uncomplicated malaria: a longitudinal randomised trial, Lancet 360 [9350], Seite 2031-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12504399

Dorsey, G.; Vlahos, J.; Kamya, M. R.; Staedke, S. G. und Rosenthal, P. J. (2003): Prevention of increasing rates of treatment failure by combining sulfadoxine-pyrimethamine with artesunate or amodiaquine for the sequential treatment of malaria, J Infect Dis 188 [8], Seite 1231-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14551894

Driessen, G. J.; van Kerkhoven, S.; Schouwenberg, B. J.; Bonsu, G. und Verhave, J. P. (2002): Sulphadoxine/pyrimethamine: an appropriate first-line alternative for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Ghanaian children under 5 years of age, Trop Med Int Health 7 [7], Seite 577-83. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12100440

Dzisi, S. Y. (2002): Childhood malaria in the Bulpeila Subdistrict of Tamale, Northern Ghana: A study on knowledge, perceptions and attitudes, and socio-demographic factors among care givers, Master of Science in International Health, Institute of Tropical Medicine, Humboldt University, Berlin.

EANMAT (2001): Monitoring antimalarial drug resistance within National Malaria Control Programmes: the EANMAT experience, Trop Med Int Health 6 [11], Seite 891-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11703843

Ehrhardt, S.; Mockenhaupt, F. P.; Agana-Nsiire, P.; Mathieu, A.; Anemana, S. D.; Stark, K.; Otchwemah, R. N. und Bienzle, U. (2002): Efficacy of chloroquine in the treatment of uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria in northern Ghana, Ann Trop Med Parasitol 96 [3], Seite 239-47. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12061971

Ehrhardt, S.; Mockenhaupt, F. P.; Eggelte, T. A.; Agana-Nsiire, P.; Stollberg, K.; Anemana, S. D.; Stark, K.; Otchwemah, R. N. und Bienzle, U. (2003): Chloroquine blood concentrations and molecular markers of chloroquine-resistant Plasmodium falciparum in febrile children in northern Ghana, Trans R Soc Trop Med Hyg 97, Seite 1-5.

Ettling, M. B. (2002): The control of malaria in Vietnam from 1980 to 2000: What went right?, Report of Consultancy for World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, World Health Organization

Farmer, P. und Kim, J. Y. (1998): Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing "DOTS-plus", Bmj 317 [7159], Seite 671-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9728004

Fidock, D. A.; Nomura, T.; Talley, A. K.; Cooper, R. A.; Dzekunov, S. M.; Ferdig, M. T.; Ursos, L. M.; Sidhu, A. B.; Naude, B.; Deitsch, K. W.; Su, X. Z.; Wootton, J. C.; Roepe, P. D. und Wellems, T. E. (2000): Mutations in the P. falciparum digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance, Mol Cell 6 [4], Seite 861-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11090624

Fogh, S.; Jepsen, S. und Effersoe, P. (1979): Chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria in Kenya, Trans R Soc Trop Med Hyg 73 [2], Seite 228-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=382468

Foster, S. (1994): Economic prospects for a new antimalarial drug, Trans R Soc Trop Med Hyg 88 Suppl 1, Seite S55-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8053030

Foster, S. D. (1991): Pricing, distribution, and use of antimalarial drugs, Bull World Health Organ 69 [3], Seite 349-63. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1893512

Gasasira, A. F.; Dorsey, G.; Nzarubara, B.; Staedke, S. G.; Nassali, A.; Rosenthal, P. J. und Kamya, M. R. (2003): Comparative efficacy of aminoquinoline-antifolate combinations for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda, Am J Trop Med Hyg 68 [2], Seite 127-32. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12641399

Gilles, H. M. (1991): Management of Severe and Complicated Malaria. A Practical Handbook, World Health Organization, Geneva.

Ginsburg, H.; Ward, S. A. und Bray, P. G. (1999): An integrated model of chloroquine action, Parasitol Today 15 [9], Seite 357-60. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10461161

Githeko, A. K.; Brandling-Bennett, A. D.; Beier, M.; Atieli, F.; Owaga, M. und Collins, F. H. (1992): The reservoir of Plasmodium falciparum malaria in a holoendemic area of western Kenya, Trans R Soc Trop Med Hyg 86 [4], Seite 355-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1359683

Gogtay, N. J.; Desai, S.; Kadam, V. S.; Kamtekar, K. D.; Dalvi, S. S. und Kshirsagar, N. A. (2000): A randomized, parallel-group study in Mumbai (Bombay), comparing chloroquine with chloroquine plus sulfadoxine-pyrimethamine in the treatment of adults with acute, uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria, Ann Trop Med Parasitol 94 [4], Seite 309-12. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10945039

Gorissen, E.; Ashruf, G.; Lamboo, M.; Bennebroek, J.; Gikunda, S.; Mbaruku, G. und Kager, P. A. (2000): In vivo efficacy study of amodiaquine and sulfadoxine/ pyrimethamine in Kibwezi, Kenya and Kigoma, Tanzania, Trop Med Int Health 5 [6], Seite 459-63. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10929148

Greenwood, B. M. (1987): Asymptomatic malaria infections - Do they matter?, Parasitol Today 3 [7], Seite 206-14. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15462957

Greenwood, B. M.; Bradley, A. K.; Greenwood, A. M.; Byass, P.; Jammeh, K.; Marsh, K.; Tulloch, S.; Oldfield, F. S. und Hayes, R. (1987): Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa, Trans R Soc Trop Med Hyg 81 [3], Seite 478-86. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3318021

Hastings, I. M. und Mackinnon, M. J. (1998): The emergence of drug-resistant malaria, Parasitology 117 (Pt 5), Seite 411-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9836305

Hogh, B.; Marbiah, N. T.; Burghaus, P. A. und Andersen, P. K. (1995): Relationship between maternally derived anti-Plasmodium falciparum antibodies and risk of infection and disease in infants living in an area of Liberia, west Africa, in which malaria is highly endemic, Infect Immun 63 [10], Seite 4034-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7558316

Hugosson, E.; Tarimo, D.; Troye-Blomberg, M.; Montgomery, S. M.; Premji, Z. und Bjorkman, A. (2003): Antipyretic, parasitologic, and immunologic effects of combining sulfadoxine/pyrimethamine with chloroquine or paracetamol for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria, Am J Trop Med Hyg 69 [4], Seite 366-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14640494

Iyer, J. K.; Milhous, W. K.; Cortese, J. F.; Kublin, J. G. und Plowe, C. V. (2001): Plasmodium falciparum cross-resistance between trimethoprim and pyrimethamine, Lancet 358 [9287], Seite 1066-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11589941

Jelinek, T.; Kilian, A. H.; Curtis, J.; Duraisingh, M. T.; Kabagambe, G.; von Sonnenburg, F. und Warhurst, D. C. (1999): Plasmodium falciparum: selection of serine 108 of dihydrofolate reductase during treatment of uncomplicated malaria with co-trimoxazole in Ugandan children, Am J Trop Med Hyg 61 [1], Seite 125-30. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10432069

Jonkman, A.; Chibwe, R. A.; Khoromana, C. O.; Liabunya, U. L.; Chaponda, M. E.; Kandiero, G. E.; Molyneux, M. E. und Taylor, T. E. (1995): Cost-saving through microscopy-based versus presumptive diagnosis of malaria in adult outpatients in Malawi, Bull World Health Organ 73 [2], Seite 223-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7743594

Kazadi, W. M.; Vong, S.; Makina, B. N.; Mantshumba, J. C.; Kabuya, W.; Kebela, B. I. und Ngimbi, N. P. (2003): Assessing the efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Democratic Republic of Congo, Trop Med Int Health 8 [10], Seite 868-75. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14516297

Keuter, M.; Sanders, J.; Ronday, M.; Veltkamp, S.; Kamsteeg, H.; Schouten, E.; Khalumi, G.; Ngwawe, W.; Wetsteyn, J. C. und Brandling-Bennett, A. D. (1992): Parasitological, clinical and haematological response of children with Plasmodium falciparum to 4-aminoquinolines and to pyrimethamine-sulfadoxine with quinine in western Kenya, Trop Geogr Med 44 [1-2], Seite 1-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1496699

Kitua, A. Y. (1999): Antimalarial drug policy: making systematic change, Lancet 354 Suppl, Seite SIV32. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10691444

Kofoed, P. E.; Alfrangis, M.; Poulsen, A.; Rodrigues, A.; Gjedde, S. B.; Ronn, A. und Rombo, L. (2004): Genetic markers of resistance to pyrimethamine and sulfonamides in Plasmodium falciparum parasites compared with the resistance patterns in isolates of Escherichia coli from the same children in Guinea-Bissau, Trop Med Int Health 9 [1], Seite 171-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14728622

Koram, K. A.; Owusu-Agyei, S.; Utz, G.; Binka, F. N.; Baird, J. K.; Hoffman, S. L. und Nkrumah, F. K. (2000): Severe anemia in young children after high and low malaria transmission seasons in the Kassena-Nankana district of northern Ghana, Am J Trop Med Hyg 62 [6], Seite 670-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11304052

Kremsner, P. G.; Zotter, G. M.; Feldmeier, H.; Bienzle, U.; Jansen-Rosseck, R.; Graninger, W.; Rocha, R. M. und Wernsdorfer, W. H. (1989): Differences in drug response of Plasmodium falciparum within an area of the Amazon region, Trans R Soc Trop Med Hyg 83 [2], Seite 158-61. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2692220

Krishna, S. und White, N. J. (1996): Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications, Clin Pharmacokinet 30 [4], Seite 263-99. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8983859

Kublin, J. G.; Cortese, J. F.; Njunju, E. M.; Mukadam, R. A.; Wirima, J. J.; Kazembe, P. N.; Djimde, A. A.; Kouriba, B.; Taylor, T. E. und Plowe, C. V. (2003): Reemergence of chloroquine-sensitive Plasmodium falciparum malaria after cessation of chloroquine use in Malawi, J Infect Dis 187 [12], Seite 1870-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12792863

Landau, I.; Lepers, J. P.; Ringwald, P.; Rabarison, P.; Ginsburg, H. und Chabaud, A. (1992): Chronotherapy of malaria: improved efficacy of timed chloroquine treatment of patients with Plasmodium falciparum infections, Trans R Soc Trop Med Hyg 86 [4], Seite 374-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1440807

Landgraf, B.; Kollaritsch, H.; Wiedermann, G. und Wernsdorfer, W. H. (1994): Plasmodium falciparum: susceptibility in vitro and in vivo to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Ghanaian schoolchildren, Trans R Soc Trop Med Hyg 88 [4], Seite 440-2. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7570837

Looareesuwan, S.; Harinasuta, T. und Chongsuphajaisiddhi, T. (1992): Drug resistant malaria, with special reference to Thailand, Southeast Asian J Trop Med Public Health 23 [4], Seite 621-34. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1298068

Mackinnon, M. J. (1997): Survival probability of drug resistant mutants in malaria parasites, Proc R Soc Lond B Biol Sci 264 [1378], Seite 53-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9061960

Mackinnon, M. J. und Hastings, I. M. (1998): The evolution of multiple drug resistance in malaria parasites, Trans R Soc Trop Med Hyg 92 [2], Seite 188-95. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9764331

Marsh, K. (1992): Malaria--a neglected disease?, Parasitology 104 Suppl, Seite S53-69. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1589300

Marsh, K.; Otoo, L.; Hayes, R. J.; Carson, D. C. und Greenwood, B. M. (1989): Antibodies to blood stage antigens of Plasmodium falciparum in rural Gambians and their relation to protection against infection, Trans R Soc Trop Med Hyg 83 [3], Seite 293-303. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2694458

Mavrikakis, M.; Papazoglou, S.; Sfikakis, P. P.; Vaiopoulos, G. und Rougas, K. (1996): Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment, Ann Rheum Dis 55 [3], Seite 187-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8712882

May, J.; Mockenhaupt, F. P.; Ademowo, O. G.; Falusi, A. G.; Olumese, P. E.; Bienzle, U. und Meyer, C. G. (1999): High rate of mixed and subpatent malarial infections in southwest Nigeria, Am J Trop Med Hyg 61 [2], Seite 339-43. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10463691

Mberu, E. K.; Mosobo, M. K.; Nzila, A. M.; Kokwaro, G. O.; Sibley, C. H. und Watkins, W. M. (2000): The changing in vitro susceptibility pattern to pyrimethamine/sulfadoxine in Plasmodium falciparum field isolates from Kilifi, Kenya, Am J Trop Med Hyg 62 [3], Seite 396-401. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11037785

McCombie, S. C. (1996): Treatment seeking for malaria: a review of recent research, Soc Sci Med 43 [6], Seite 933-45. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8888463

McFayden, J. E. (1999): International drug price indicator guide, Management Sciences for Health, Arlington, VA.

McGregor, I. A. (1984): Epidemiology, malaria and pregnancy, Am J Trop Med Hyg 33 [4], Seite 517-25. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6383091

McIntosh, H. M. (2001): Chloroquine or amodiaquine combined with sulfadoxine-pyrimethamine for treating uncomplicated malaria, Cochrane Database Syst Rev [4], Seite CD000386. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11687077

Menendez, C.; Kahigwa, E.; Hirt, R.; Vounatsou, P.; Aponte, J. J.; Font, F.; Acosta, C. J.; Schellenberg, D. M.; Galindo, C. M.; Kimario, J.; Urassa, H.; Brabin, B.; Smith, T. A.; Kitua, A. Y.; Tanner, M. und Alonso, P. L. (1997): Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants, Lancet 350 [9081], Seite 844-50. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9310602

Miller, K. D.; Lobel, H. O.; Satriale, R. F.; Kuritsky, J. N.; Stern, R. und Campbell, C. C. (1986): Severe cutaneous reactions among American travelers using pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) for malaria prophylaxis, Am J Trop Med Hyg 35 [3], Seite 451-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2939735

Ministry of Health, Ghana (2000): Annual report on Maternal and Child Health, September

Mockenhaupt, F. P.; Eggelte, T. A.; Bohme, T.; Thompson, W. N. und Bienzle, U. (2001): Plasmodium falciparum dihydrofolate reductase alleles and pyrimethamine use in pregnant Ghanaian women, Am J Trop Med Hyg 65 [1], Seite 21-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11504402

Mockenhaupt, F. P.; May, J.; Bergqvist, Y.; Ademowo, O. G.; Olumese, P. E.; Falusi, A. G.; Grossterlinden, L.; Meyer, C. G. und Bienzle, U. (2000): Concentrations of chloroquine and malaria parasites in blood in Nigerian children, Antimicrob Agents Chemother 44 [4], Seite 835-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10722478

Mockenhaupt, F. P.; May, J.; Bienzle, U. und Meyer, C. G. (1997): [Drug-resistant malaria], Dtsch Med Wochenschr 122 [42], Seite 1293-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9378067

Mockenhaupt, F. P.; Thies, F. L. und Meyer, C. G. (1998): Malaria im Kindesalter, Pädiatrische Praxis 55, Seite 305-318.

Moore, D. V. und Lanier, J. E. (1961): Observations on two Plasmodium falciparum infections with an abnormal response to chloroquine, Am J Trop Med Hyg 10, Seite 5-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=13772281

Muehlen, M.; Schreiber, J.; Ehrhardt, S.; Otchwemah, R.; Jelinek, T.; Bienzle, U. und Mockenhaupt, F. P. (2004): Short communication: Prevalence of mutations associated with resistance to atovaquone and to the antifolate effect of proguanil in Plasmodium falciparum isolates from northern Ghana, Trop Med Int Health 9 [3], Seite 361-3. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14996365

Muller, O.; van Hensbroek, M. B.; Jaffar, S.; Drakeley, C.; Okorie, C.; Joof, D.; Pinder, M. und Greenwood, B. (1996): A randomized trial of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulphadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria, Trop Med Int Health 1 [1], Seite 124-32. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8673817

Mutabingwa, T.; Nzila, A.; Mberu, E.; Nduati, E.; Winstanley, P.; Hills, E. und Watkins, W. (2001): Chlorproguanil-dapsone for treatment of drug-resistant falciparum malaria in Tanzania, Lancet 358 [9289], Seite 1218-23. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11675058

Neequaye, J. (1986): In vivo chloroquine-resistant falciparum malaria in western Africa, Lancet, Seite 153.

Neequaye, J.; Ofori-Adjei, D.; Odame, I.; Coker, L. und Mensah-Annan (1988): Falciparum malaria not sensitive to chloroquine emerges in Accra in 1987, Ghana Medical Journal 22, Seite 6-10.

Nosten, F.; Hien, T. T. und White, N. J. (1998): Use of artemisinin derivatives for the control of malaria, Med Trop (Mars) 58 [3 Suppl], Seite 45-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10212897

Nwanyanwu, O. C.; Redd, S. C.; Ziba, C.; Luby, S. P.; Mount, D. L.; Franco, C.; Nyasulu, Y. und Chitsulo, L. (1996): Validity of mother's history regarding antimalarial drug use in Malawian children under five years old, Trans R Soc Trop Med Hyg 90 [1], Seite 66-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8730316

Nwanyanwu, O. C.; Ziba, C.; MacHeso, A. und Kazembe, P. (2000): Efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine for acute uncomplicated malaria due to Plasmodium falciparum in Malawian children under five years old, Trop Med Int Health 5 [5], Seite 355-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10886799

Nzila-Mounda, A.; Mberu, E. K.; Sibley, C. H.; Plowe, C. V.; Winstanley, P. A. und Watkins, W. M. (1998): Kenyan Plasmodium falciparum field isolates: correlation between pyrimethamine and chlorcycloguanil activity in vitro and point mutations in the dihydrofolate reductase domain, Antimicrob Agents Chemother 42 [1], Seite 164-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9449279

Nzila, A. M.; Mberu, E. K.; Sulo, J.; Dayo, H.; Winstanley, P. A.; Sibley, C. H. und Watkins, W. M. (2000): Towards an understanding of the mechanism of pyrimethamine-sulfadoxine resistance in Plasmodium falciparum: genotyping of dihydrofolate reductase and dihydropteroate synthase of Kenyan parasites, Antimicrob Agents Chemother 44 [4], Seite 991-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10722502

Ofori-Adjei, D.; Ajepon-Yamoah, K.K.; Commey, J.O.O. und Ofori-Adjei, E. (1988): In vivo sensitivity of P. falciparum to chloroquine in Accra, Ghana, Ghana Medical Journal 22, Seite 11-14.

Olivar, M.; Develoux, M.; Chegou Abari, A. und Loutan, L. (1991): Presumptive diagnosis of malaria results in a significant risk of mistreatment of children in urban Sahel, Trans R Soc Trop Med Hyg 85 [6], Seite 729-30. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1801337

Olliaro, P.; Cattani, J. und Wirth, D. (1996): Malaria, the submerged disease, Jama 275 [3], Seite 230-3. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8604177

Olliaro, P. L. und Trigg, P. I. (1995): Status of antimalarial drugs under development, Bull World Health Organ 73 [5], Seite 565-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8846482

Olliaro, P.; Nevill, C.; LeBras, J.; Ringwald, P.; Mussano, P.; Garner, P. und Brasseur, P. (1996): Systematic review of amodiaquine treatment in uncomplicated malaria, Lancet 348 [9036], Seite 1196-201. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8898036

Pasvol, G.; Weatherall, D. J. und Wilson, R. J. (1977): Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to Plasmodium falciparum, Nature 270 [5633], Seite 171-3. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=337159

Paul, R. E.; Hackford, I.; Brockman, A.; Muller-Graf, C.; Price, R.; Luxemburger, C.; White, N. J.; Nosten, F. und Day, K. P. (1998): Transmission intensity and Plasmodium falciparum diversity on the northwestern border of Thailand, Am J Trop Med Hyg 58 [2], Seite 195-203. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9502604

Paul, R. E.; Packer, M. J.; Walmsley, M.; Lagog, M.; Ranford-Cartwright, L. C.; Paru, R. und Day, K. P. (1995): Mating patterns in malaria parasite populations of Papua New Guinea, Science 269 [5231], Seite 1709-11. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7569897

Peters, W.; Robinson, B. L. und Ellis, D. S. (1987): The chemotherapy of rodent malaria. XLII. Halofantrine and halofantrine resistance, Ann Trop Med Parasitol 81 [5], Seite 639-46. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3331253

Phillips-Howard, P. A. und West, L. J. (1990): Serious adverse drug reactions to pyrimethamine-sulphadoxine, pyrimethamine-dapsone and to amodiaquine in Britain, J R Soc Med 83 [2], Seite 82-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2138674

Pinichpongse, S.; Doberstyn, E. B.; Cullen, J. R.; Yisunsri, L.; Thongsombun, Y. und Thimasarn, K. (1982): An evaluation of five regimens for the outpatient therapy of falciparum malaria in Thailand 1980-81, Bull World Health Organ 60 [6], Seite 907-12. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6761005

Plowe, C. V.; Djimde, A.; Wellems, T. E.; Diop, S.; Kouriba, B. und Doumbo, O. K. (1996): Community pyrimethamine-sulfadoxine use and prevalence of resistant Plasmodium falciparum genotypes in Mali: a model for deterring resistance, Am J Trop Med Hyg 55 [5], Seite 467-71. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8940973

Price, R. N. und Nosten, F. (2001): Drug resistant falciparum malaria: clinical consequences and strategies for prevention, Drug Resist Updat 4 [3], Seite 187-96. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11768332

Price, R. N.; Nosten, F.; Luxemburger, C.; ter Kuile, F. O.; Paiphun, L.; Chongsuphajaisiddhi, T. und White, N. J. (1996): Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility, Lancet 347 [9016], Seite 1654-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8642959

Qinghaosu, Coordinating Research on the Structure of (1977): Coordinating Research on the Structure of Qinghaosu, Kexue Tongbao 22, Seite 142.

Rahman, M.; Rahman, R.; Bangali, M.; Das, S.; Talukder, M. R. und Ringwald, P. (2004): Efficacy of combined chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Bangladesh, Trans R Soc Trop Med Hyg 98 [7], Seite 438-41. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15138082

Ranford-Cartwright, L. C.; Taylor, J.; Umasunthar, T.; Taylor, L. H.; Babiker, H. A.; Lell, B.; Schmidt-Ott, J. R.; Lehman, L. G.; Walliker, D. und Kremsner, P. G. (1997): Molecular analysis of recrudescent parasites in a Plasmodium falciparum drug efficacy trial in Gabon, Trans R Soc Trop Med Hyg 91 [6], Seite 719-24. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9509189

Reilley, B.; Abeyasinghe, R. und Pakianathar, M. V. (2002): Barriers to prompt and effective treatment of malaria in northern Sri Lanka, Trop Med Int Health 7 [9], Seite 744-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12225504

Rieckmann, K.; Suebsaeng, L. und Rooney, W. (1987): Response of Plasmodium falciparum infections to pyrimethamine-sulfadoxine in Thailand, Am J Trop Med Hyg 37 [2], Seite 211-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3310675

Ringwald, P. und Basco, L. K. (1998): Malarone-donation programme in Africa, Lancet 351 [9103], Seite 673-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9500354

Ronn, A. M.; Msangeni, H. A.; Mhina, J.; Wernsdorfer, W. H. und Bygbjerg, I. C. (1996): High level of resistance of Plasmodium falciparum to sulfadoxine-pyrimethamine in children in Tanzania, Trans R Soc Trop Med Hyg 90 [2], Seite 179-81. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8761583

Rwagacondo, C. E.; Niyitegeka, F.; Sarushi, J.; Karema, C.; Mugisha, V.; Dujardin, J. C.; Van Overmeir, C.; van den Ende, J. und D'Alessandro, U. (2003): Efficacy of amodiaquine alone and combined with sulfadoxine-pyrimethamine and of sulfadoxine pyrimethamine combined with artesunate, Am J Trop Med Hyg 68 [6], Seite 743-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12887037

Sachs, J. und Malaney, P. (2002): The economic and social burden of malaria, Nature 415 [6872], Seite 680-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11832956

Schapira, A.; Beales, P. F. und Halloran, M. E. (1993): Malaria: Living with drug resistance, Parasitol Today 9 [5], Seite 168-74. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15463746

Shretta, R.; Omumbo, J.; Rapuoda, B. und Snow, R. W. (2000): Using evidence to change antimalarial drug policy in Kenya, Trop Med Int Health 5 [11], Seite 755-64. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11123822

Smithells, R. W. und Sheppard, S. (1983): Teratogenicity of debendox and pyrimethamine, Lancet 2 [8350], Seite 623-4. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6136770

Snow, R. W.; Bastos de Azevedo, I.; Lowe, B. S.; Kabiru, E. W.; Nevill, C. G.; Mwankusye, S.; Kassiga, G.; Marsh, K. und Teuscher, T. (1994): Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in east Africa, Acta Trop 57 [4], Seite 289-300. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7810385

Snow, R. W.; Craig, M.; Deichmann, U. und Marsh, K. (1999): Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa´s non-pregnant population, Bull World Health Organ 77, Seite 624-640.

Snow, R. W.; Peshu, N.; Forster, D.; Mwenesi, H. und Marsh, K. (1992): The role of shops in the treatment and prevention of childhood malaria on the coast of Kenya, Trans R Soc Trop Med Hyg 86 [3], Seite 237-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1412642

Sowunmi, A. (2002): A randomized comparison of chloroquine, amodiaquine and their combination with pyrimethamine-sulfadoxine in the treatment of acute, uncomplicated, Plasmodium falciparum malaria in children, Ann Trop Med Parasitol 96 [3], Seite 227-38. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12061970

Sowunmi, A. und Akindele, J. A. (1993): Presumptive diagnosis of malaria in infants in an endemic area, Trans R Soc Trop Med Hyg 87 [4], Seite 422. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8249070

Staedke, S. G.; Kamya, M. R.; Dorsey, G.; Gasasira, A.; Ndeezi, G.; Charlebois, E. D. und Rosenthal, P. J. (2001): Amodiaquine, sulfadoxine/pyrimethamine, and combination therapy for treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: a randomised trial, Lancet 358 [9279], Seite 368-74. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11502317

Strickland, G. T.; Fox, E. und Hadi, H. (1988): Malaria and splenomegaly in the Punjab, Trans R Soc Trop Med Hyg 82 [5], Seite 667-70. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3075351

Sturchler, D.; Mittelholzer, M. L. und Kerr, L. (1993): How frequent are notified severe cutaneous adverse reactions to Fansidar?, Drug Saf 8 [2], Seite 160-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8452657

Sutherland, C. J.; Alloueche, A.; Curtis, J.; Drakeley, C. J.; Ord, R.; Duraisingh, M.; Greenwood, B. M.; Pinder, M.; Warhurst, D. und Targett, G. A. (2002): Gambian children successfully treated with chloroquine can harbor and transmit Plasmodium falciparum gametocytes carrying resistance genes, Am J Trop Med Hyg 67 [6], Seite 578-85. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12518847

Talisuna, A. O.; Nalunkuma-Kazibwe, A.; Bakyaita, N.; Langi, P.; Mutabingwa, T. K.; Watkins, W. W.; Van Marck, E.; D'Alessandro, U. und Egwang, T. G. (2004): Efficacy of sulphadoxine-pyrimethamine alone or combined with amodiaquine or chloroquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Ugandan children, Trop Med Int Health 9 [2], Seite 222-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15040559

Teklehaimanot, A. und Snow, R. W. (2002): Will the Global Fund help roll back malaria in Africa?, Lancet 360 [9337], Seite 888-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12354467

Trape, J. F. (2001): The public health impact of chloroquine resistance in Africa, Am J Trop Med Hyg 64 [1-2 Suppl], Seite 12-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11425173

Trape, J. F.; Pison, G.; Preziosi, M. P.; Enel, C.; Desgrees du Lou, A.; Delaunay, V.; Samb, B.; Lagarde, E.; Molez, J. F. und Simondon, F. (1998): Impact of chloroquine resistance on malaria mortality, C R Acad Sci III 321 [8], Seite 689-97. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9769862

van Dillen, J.; Custers, M.; Wensink, A.; Wouters, B.; van Voorthuizen, T.; Voorn, W.; Khan, B.; Muller, L. und Nevill, C. (1999): A comparison of amodiaquine and sulfadoxine-pyrimethamine as first-line treatment of falciparum malaria in Kenya, Trans R Soc Trop Med Hyg 93 [2], Seite 185-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10450447

van Hensbroek, M. B.; Morris-Jones, S.; Meisner, S.; Jaffar, S.; Bayo, L.; Dackour, R.; Phillips, C. und Greenwood, B. M. (1995): Iron, but not folic acid, combined with effective antimalarial therapy promotes haematological recovery in African children after acute falciparum malaria, Trans R Soc Trop Med Hyg 89 [6], Seite 672-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8594693

Verdrager, J. (1986): Epidemiology of the emergence and spread of drug-resistant falciparum malaria in South-East Asia and Australasia, J Trop Med Hyg 89 [6], Seite 277-89. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3543384

Verdrager, J.; Riche, A. und Chheang, C. M. (1967): [Treatment of "P. falciparum" malaria by delayed-action sulfonamides], Presse Med 75 [55], Seite 2839-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4868771

Verhoeff, F. H.; Brabin, B. J.; Masache, P.; Kachale, B.; Kazembe, P. und Van der Kaay, H. J. (1997): Parasitological and haematological responses to treatment of Plasmodium falciparum malaria with sulphadoxine-pyrimethamine in southern Malawi, Ann Trop Med Parasitol 91 [2], Seite 133-40. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9307654

von Seidlein, L.; Bojang, K.; Jones, P.; Jaffar, S.; Pinder, M.; Obaro, S.; Doherty, T.; Haywood, M.; Snounou, G.; Gemperli, B.; Gathmann, I.; Royce, C.; McAdam, K. und Greenwood, B. (1998): A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children, Am J Trop Med Hyg 58 [5], Seite 638-44. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9598454

von Seidlein, L.; Jawara, M.; Coleman, R.; Doherty, T.; Walraven, G. und Targett, G. (2001): Parasitaemia and gametocytaemia after treatment with chloroquine, pyrimethamine/sulfadoxine, and pyrimethamine/sulfadoxine combined with artesunate in young Gambians with uncomplicated malaria, Trop Med Int Health 6 [2], Seite 92-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11251903

Wang, P.; Lee, C. S.; Bayoumi, R.; Djimde, A.; Doumbo, O.; Swedberg, G.; Dao, L. D.; Mshinda, H.; Tanner, M.; Watkins, W. M.; Sims, P. F. und Hyde, J. E. (1997): Resistance to antifolates in Plasmodium falciparum monitored by sequence analysis of dihydropteroate synthetase and dihydrofolate reductase alleles in a large number of field samples of diverse origins, Mol Biochem Parasitol 89 [2], Seite 161-77. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9364963

Ward, S. A. (1988): Mechanisms of chloroquine resistance in malarial chemotherapy, Trends Pharmacol Sci 9 [7], Seite 241-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3073563

Watkins, W. M. und Mosobo, M. (1993): Treatment of Plasmodium falciparum malaria with pyrimethamine-sulfadoxine: selective pressure for resistance is a function of long elimination half-life, Trans R Soc Trop Med Hyg 87 [1], Seite 75-8. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8465404

Webster, H. K.; Boudreau, E. F.; Pavanand, K.; Yongvanitchit, K. und Pang, L. W. (1985): Antimalarial drug susceptibility testing of Plasmodium falciparum in Thailand using a microdilution radioisotope method, Am J Trop Med Hyg 34 [2], Seite 228-35. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3885770

Wellems, T. E. und Plowe, C. V. (2001): Chloroquine-resistant malaria, J Infect Dis 184 [6], Seite 770-6. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11517439

Wernsdorfer, W. H. (1991): The development and spread of drug-resistant malaria, Parasitol Today 7 [11], Seite 297-303. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15463395

Wernsdorfer, W. H. (1994): Epidemiology of drug resistance in malaria, Acta Trop 56 [2-3], Seite 143-56. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8203301

Wernsdorfer, W. H. und Payne, D. (1991): The dynamics of drug resistance in Plasmodium falciparum, Pharmacol Ther 50 [1], Seite 95-121. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1891480

Wetsteyn, J. C.; De Vries, P. J.; Oosterhuis, B. und Van Boxtel, C. J. (1995): The pharmacokinetics of three multiple dose regimens of chloroquine: implications for malaria chemoprophylaxis, Br J Clin Pharmacol 39 [6], Seite 696-9. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7654492

White, N. J. (1992): Antimalarial drug resistance: the pace quickens, J Antimicrob Chemother 30 [5], Seite 571-85. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1493976

White, N. J. (1996): Can amodiaquine be resurrected?, Lancet 348 [9036], Seite 1184-5. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8898030

White, N. J. (1996): Malaria, Cook, G. C., Manson´s Tropical Diseases Seite 1087-1165, WB Saunders Company Ltd, London.

White, N. J. (1998): Why is it that antimalarial drug treatments do not always work?, Annals of Tropical Medicine and Parasitology 92, Seite 449-458.

White, N. J. (2002): The assessment of antimalarial drug efficacy, Trends Parasitol 18 [10], Seite 458-64. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12377597

White, N. J. und Krishna, S. (1989): Treatment of malaria: some considerations and limitations of the current methods of assessment, Trans R Soc Trop Med Hyg 83 [6], Seite 767-77. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2694512

White, N. J.; Nosten, F.; Looareesuwan, S.; Watkins, W. M.; Marsh, K.; Snow, R. W.; Kokwaro, G.; Ouma, J.; Hien, T. T.; Molyneux, M. E.; Taylor, T. E.; Newbold, C. I.; Ruebush, T. K., 2nd; Danis, M.; Greenwood, B. M.; Anderson, R. M. und Olliaro, P. (1999): Averting a malaria disaster, Lancet 353 [9168], Seite 1965-7. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10371589

WHO (1973): Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials. Report of a WHO scientific group, World Health Organ Tech Rep Ser 529, Seite 1-121. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4200089

WHO (1990): Practical chemotherapy of malaria. Report of a WHO Scientific Group, World Health Organ Tech Rep Ser 805, Seite 1-141. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2127332

WHO (1994): Antimalarial drug policies: data requirements, treatment of uncomplicated malaria, and management of malaria in pregnancy, Geneva, World Health Organisation, WHO/MAL/94.1070

WHO (1996): Assessment of therapeutic efficacy of antimalarial drugs for uncomplicated falciparum malaria in areas with intense transmission
Geneva, World Health Organisation, WHO/MAL/96.1077

WHO (1997): World malaria situation in 1994 Wkly Epidemiol Rec 72 [36-38], Seite 269-92. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9293226

WHO (2000): Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster, Trans R Soc Trop Med Hyg 94 Suppl 1, Seite S1-90. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11103309

WHO (2001): Antimalarial drug combination therapy-Report of a WHO Technical Consultation, Geneva, World Health Organisation,

WHO (2002): Monitoring Antimalarial Drug Resistance, Geneva, World Health Organisation WHO/CDS/CSR/EPH/2002.17.

Wongsrichanalai, C.; Pickard, A. L.; Wernsdorfer, W. H. und Meshnick, S. R. (2002): Epidemiology of drug-resistant malaria, Lancet Infect Dis 2 [4], Seite 209-18. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11937421

Zucker, J. R.; Lackritz, E. M.; Ruebush, T. K., 2nd; Hightower, A. W.; Adungosi, J. E.; Were, J. B.; Metchock, B.; Patrick, E. und Campbell, C. C. (1996): Childhood mortality during and after hospitalization in western Kenya: effect of malaria treatment regimens, Am J Trop Med Hyg 55 [6], Seite 655-60. URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9025694

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AQ	Amodiaquin
BHC	Bulpeila Health Centre
bzw.	beziehungsweise
CQ	Chloroquin
°C	Grad Celsius
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Hb	Hämoglobin
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
MOH	Ministry of Health
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
n	Fallzahl
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion (engl.: polymerase chain reaction)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SP	Sulfadoxin-Pyrimethamin
Tab.	Tabelle
Vol/Vol	Volumen pro Volumen
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation

Bezugsquellen

Die nicht näher bezeichneten Materialien, Geräte und Chemikalien stammen von folgenden Firmen:

BectonDickinson, Heidelberg
Biometra biomedizinische Analytik GmbH, Göttingen
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
Coulter Counter HC555, Clinicon, Mannheim
Hemocue, Angelholm, Schweden
Kodak Ltd., Liverpool, UK
Merck KG, Darmstadt
Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, USA
Quiagen, Hilden
Roth, Karlsruhe
Sarstedt Inc., Newton USA
Schleicher &Sch II Inc., Keene, USA
Willozyt, Will, Wetzlar
Carl Zeiss, Esslingen

Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Humboldt-Universität zu Berlin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Therapie der unkomplizierten Malaria
mit Chloroquin und Sulfadoxin-Pyrimethamin bei Kindern
in Tamale/Ghana“

am Robert-Koch-Institut Berlin ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und die Arbeit auch in Teilen keine Kopie darstellt. Ich bestätige bei der Verfassung dieser Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt und die entsprechende Literatur vollständig angegeben zu haben.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Danksagung

Ich danke meinen Eltern, die mir meine Schulausbildung, mein Studium und die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Für die Überlassung des Themas und seine wissenschaftliche und persönliche Unterstützung möchte ich Herrn PD Dr. med. K. Stark danken.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. F. P. Mockenhaupt für die permanente Diskussionsbereitschaft sowie Rume Seven, Florian Schmidt und meinem Bruder Carsten für die praktische Unterstützung.

Lebenslauf

Andreas Knobloch

Geb. am 2.4.1973 in Delmenhorst
Wohnhaft: Dunckerstr. 12, 10437 Berlin
Familienstand: ledig

1979-1983	Grundschule Deichhorst
1983-1984	Orientierungsstufe West, Delmenhorst
1985-1993	Gymnasium an der Max-Planck-Straße, Delmenhorst
1993	Abitur
WS 93/94	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
WS 95/96	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
SS 1996	Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
1999/00	Praktisches Jahr:
	Chirurgie: Medizinische Fakultät, Universidad San Agustín, Arequipa, Peru
	Innere Medizin: Charité, Campus Buch
	Pädiatrie: Charité, Campus Virchow-Klinikum
11/2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
WS 00/01	Promotionsstudium
03/02-09/02	Arzt im Praktikum, Abteilung Pädiatrie des Kantonsspitals Baden, Schweiz
04/03-02/04	Arzt im Praktikum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lindenhof,
Paritätisches	Krankenhaus Lichtenberg, Berlin.